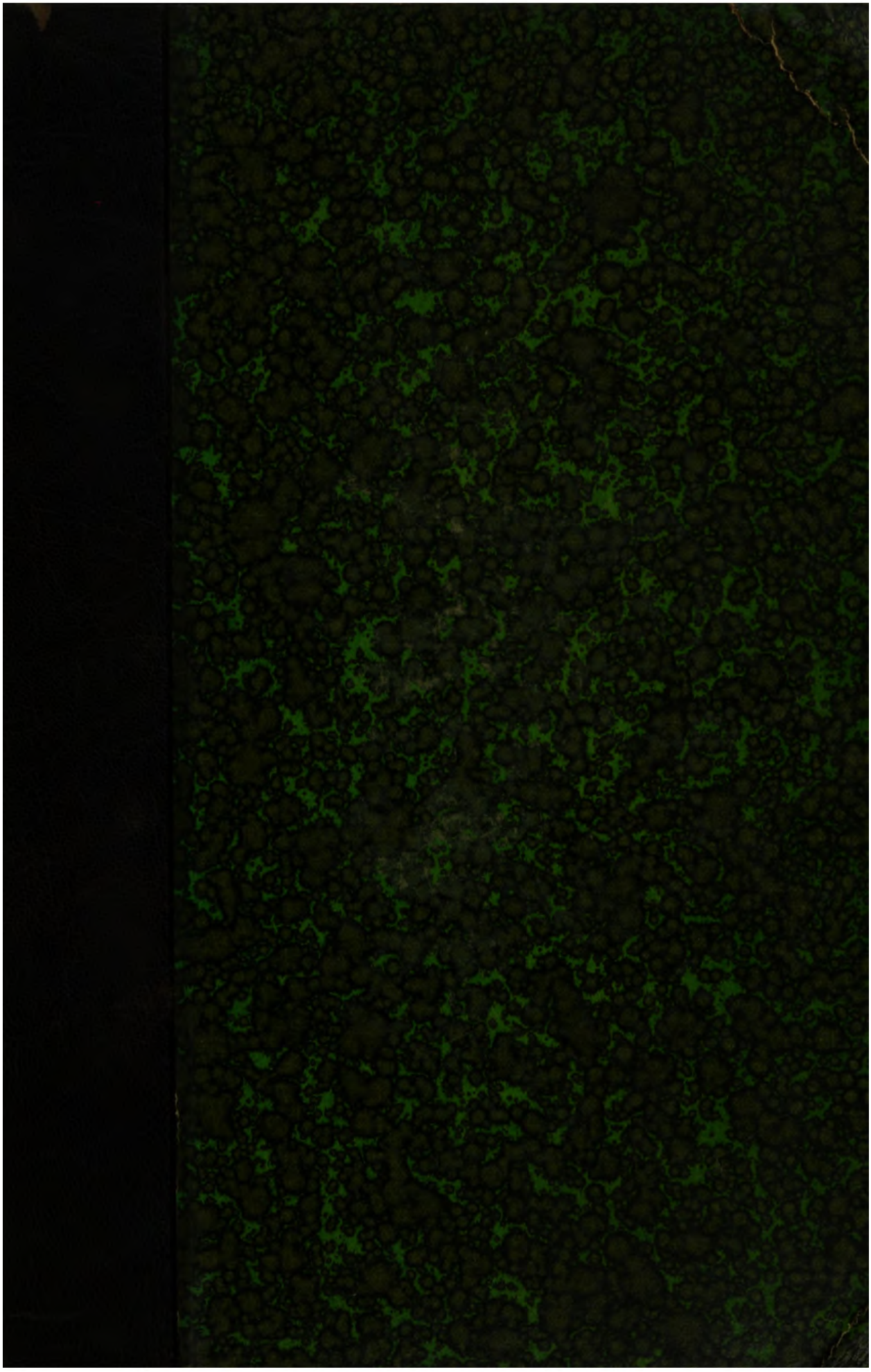


THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY
610.5
DE
v.143

10.5
E
[redacted]
APR 3 1924

# DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

# KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN BERLIN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. CURSCHMANN IN ROSTOCK, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. HIRSCH IN BONN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. LICHTHEIM IN BERN, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, PROF. E. MEYER IN GÖTTINGEN, PROF. MORAWITZ IN WÜRZBURG, PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. L. R. MÜLLER IN ERLANGEN, PROF. O. MÜLLER IN TÜBINGEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. v. NOORDEN IN FRANKFURT, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. ROMBERG IN MÜNCHEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SCHWENKENBECHER IN MARBURG, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. STRAUB IN GREIFSWALD, PROF. STRÜMPELL IN LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, PROF. VOIT IN GIESSEN, PROF. VOLHARD IN HALLE

REDIGIERT

VON

DR. **L. KREHL**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN HEIDELBERG

DR. **F. MORITZ**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN CÖLN

DR. **F. MÜLLER**
ER II. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

UND

DR. **E. ROMBERG**
PROF. DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

---

## 143. Band

Mit 7 Abbildungen und 13 Kurven

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1924

610.5 Nat. Hist. Lib
DE
v. 143

# Inhalt des einhundertdreiundvierzigsten Bandes.

## Erstes und Zweites Heft

ausgegeben im August 1923.

Seite

**Grafe,** Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Stärkearten. I. Mitteilung . . . . . 1
**de Boer,** Über die Folgen der Sperrung der Kranzarterien für das Entstehen von Kammerflimmern . . . . . 20
**Borchardt,** Die thyreosexuelle Insuffizienz, eine besondere Form der multiplen Blutdrüsensklerose . . . . . 35
**Boenheim,** Beitrag zur Kenntnis des diabetischen Ödems (Mit 1 Abbildung) 46
**Lepehne,** Vergleichende Untersuchung über „splenomegale Leberzirrhose" und „chronische Leberatrophie" mit „Banti"ähnlichen Krankheitsbildern 53
**Fraenkel u. Doll,** Die intravenöse Strophanthintherapie und ihre Bedeutung für eine prognostische Beurteilung der chronischen Herzinsuffizienz (Mit 5 Kurven) . . . . . 65
**Grafe u. Otto-Martienssen,** Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Stärkepräparaten. II. Mitteilung . . . . . 87
**Magin u. Turban,** Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Kohlehydraten. III. Mitteilung. (Mit 2 Kurven) . . . . . 97
**Heusler,** Über einen intra vitam histologisch untersuchten Fall von hochgradiger lipoider Verfettung der Niere . . . . . 106
**Leon,** Über gangränezierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems („Agranulocytosen") . . . . . 118
**Kleinere Mitteilung:**
Eine selten günstige Gelegenheit . . . . . 128

## Drittes Heft

ausgegeben im Oktober 1923.

**Hampeln,** Querrisse und periphere Aneurysmen der Aorta. (Mit 1 Abbildung) 129
**Raue,** Bakterien und Parasiten des Duodenums . . . . . 141
**Sick u. Deist,** Wege zur Beseitigung der Dauerausscheidung von Typhusbazillen mit dem Urin . . . . . 149
**Martini u. Müller,** Studien über das Bronchialatmen (Mit 8 Abbildungen) 159
Projektionsbilder . . . . . 173
1. Hoffmann, Vererbung und Seelenleben (*Siemens*) . . . . . 174
2. Aßmann, Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen (*Müller*) . . . . . 175
3. Grote, Grundlagen ärztlicher Betrachtung (*Schott*) . . . . . 176
4. Laqueur, Die Praxis der physikalischen Therapie (*Schott*) . . . . 177
5. Kowarschik, Die Diathermie (*Schott*) . . . . . 177
6. Honigmann, Das Problem der ärztlichen Kunst (*Schott*) . . . . 178
7. Müller, Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen (*Moritz*) . . . . . 178
8. Gramén, Untersuchungen über den Äthergehalt im Blut, Milch, Harn und Exspirationsluft bei chirurgischer Äthernarkose, sowie über Narkoseacidose (*Haberland*) . . . . . 180
9. Hirsch u. Arnold, Taschenbuch der Röntgenologie für Ärzte (*Gräßner*) . . . . . 182
10. Faulhaber†, Die Röntgendiagnostik der Magenerkrankungen (*Gräßner*) . . . . . 182
11. Munk, Grundriß der gesamten Röntgendiagnostik innerer Krankheiten (*Gräßner*) . . . . . 182
12. Dessauer, Zur Therapie des Karzinoms mit Röntgenstrahlen (*Gräßner*) . . . . . 183
13. Haedicke, Über die Entstehung, Bedeutung und Behandlung der Wassersucht (*Siebeck*) . . . . . 183

551785

Seite
14. v. Domarus, Taschenbuch der klinischen Hämatologie (*Siebeck*) . . 184
15. Magnus-Alsleben, Vorlesungen über klinische Propädeutik (*Siebeck*) 184
16. Meyer-Lenhartz, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett (*Siebeck*) 184
17. Sacconaghi, Die klinische Diagnose der Herzbeutelverwachsung (Fibrechia cordis) (*Geßler*) . . . . . 185
18. Sturzberg, Technik der wichtigsten Eingriffe in der Behandlung innerer Krankheiten (*Geßler*) . . . . . 185
19. Hochhaus†, Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße (*Geßler*) 186
20. Citron, Die Methoden der Immunodiagnostik, Immuno- und Chemotherapie und ihre praktische Verwendung (*Geßler*) . . . . . 186
21. Mühlens, Die russische Hunger- und Seuchenkatastrophe in den Jahren 1921—1922 (*Geßler*) . . . . . 187
22. Dietrich, Einführung in die physikalische Chemie für Biochemiker, Mediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler (*Geßler*) . . . . 187
23. v. Kries, Allgemeine Sinnesphysiologie (*Weizsäcker*) . . . . . 187

## Viertes Heft

ausgegeben im Dezember 1923.

**Weitz,** Über die Atembewegungen des Körpers (vor allem nach Beobachtungen an Schattenbildern). (Mit 1 Kurve) . . . . . 193
**Winterfeld, von,** Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit Typhusautovaccine. (Mit 2 Kurven) . . . . . 213
**Nagell,** Zur Frage der Thyphus-Virulenzbestimmung und ihrer Beeinflussung durch Autovaccinetherapie . . . . . 218
**Bohn,** Fortgesetzte Studien über Novasurol, seine Wirkung bei verschiedenen Lebensaltern und bei Diabetikern, sowie sein etwaiger Einfluß auf Ionenverschiebungen im Organismus . . . . . 225
**Gutzeit,** Über die Verteilung der Albumine und Globuline im tierischen Organismus . . . . . 238
**Cobet,** Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Blutdrucksteigerung und Dyspnoe . . . . . 253

## Fünftes und Sechstes Heft

ausgegeben im Januar 1924.

**Aufrecht,** Zwei Fälle von Leuchtgas-Vergiftung . . . . . 273
**Hackenthal,** Eine modifizierte Schüffner'sche Blutfärbung . . . . . 276
**Thannhauser** u. **Curtius,** Über den Eiweißumsatz im Stickstoffminimum eines Akromegalen und über seine Beeinflussung durch Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes . . . . . 287
**Brogsitter** u. **Krauß,** Vergleichende chemische Analysen normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten. (Mit 1 Abbildung) . . . . . 297
**Grafe,** Beiträge zur Kenntnis der Ökonomie der Muskeltätigkeit . . . . 309
**Nakashima** u. **Maruoka,** Kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Harnstoff- (bzw. Harnstoffstickstoff-)Gehaltes in einer kleinen Menge von Blutserum. (Mit 3 Abbildungen) . . . . . 318
**Waldbott,** Über den Einfluß von Säuren, Alkalien und Neutralsalzen auf den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen . . . . . 325
**Parisius** u. **Heimberger,** Akute Myelosen nach Bienenstichen und ihre Oxydasereaktion . . . . . 335
**Lublin,** Diabetes melitus und Gravidität . . . . . 342
**Grafe** u. **Weißmann,** Über die Wirkung einer überreichlichen Fetternährung auf den tierischen Stoffwechsel . . . . . 350
**Lang,** Zur Frage der Thrombarteriolitis pulmonum . . . . . 359
**Loschkarewa,** Zur Frage der Blutdrucksteigerung bei Herzinsufficienz . . 364
**Schilling,** Die leukämische Retikuloendotheliose . . . . . 374
**Ewald,** Erwiderung zu den Bemerkungen von V. Schilling . . . . . 375
**Besprechungen:**
1. Schröder, Lehrbuch d. Gynäkologie für Studierende u. Ärzte (*Eymer*) 376
2. v. Jaschke u. Pankow, Lehrbuch der Geburtshilfe (*Eymer*) . . . 377
3. Kaneko, Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis Ictero-Hämorrhagica Inada (Weil'sche Krankheit) (*Ernst*) . . . . . 378

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg und der Medizinischen Poliklinik zu Rostock.

# Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Stärkearten.

## I. Mitteilung.

## Klinische Beobachtungen.

Von

**E. Grafe.**

In früheren Arbeiten[1]) wurde der Nachweis erbracht, daß Trauben- und Rohrzucker durch Caramelisierung und dadurch erreichte Wasserentziehung in eine Form gebracht werden können, die beim Diabetiker nicht mehr oder jedenfalls kaum noch glykosurisch wirkt und gleichzeitig vielfach die Acidose günstig beeinflußt. Diese gute Wirkung ist bisher, soviel mir bekannt, von allen Untersuchern (Umber[2]), Klemperer[3]), von Noorden[4]), Porter[5]), Reimer[6]) u. a.) bestätigt worden. Dabei wurde meist die Behandlung mit Caramel als eine besondere Form der Kohlehydratkuren aufgefaßt. Gegen diese Bedeutung sprachen schon meine Reagenzglasversuche. Neuere Untersuchungen aus den letzten Jahren von Amé Pictet und seinen Mitarbeitern[7]), die sich z. T. auf ältere von Gélis aufbauen, zeigten ferner, daß aus Glukose

1) E. Grafe, Münchener med. Wochenschr. Nr. 26, 1914 und Deutsches Arch. f. klin. Med. **116**, 437, 1914.

2) F. Umber, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 7, 1915.

3) G. Klemperer, Ther. d. Gegenw. S. 107, 1915.

4) C. von Noorden, Die Zuckerkrankh. u. ihre Behandl. S. 442. Hirschwald, Berlin 1917.

5) W. H. Porter, Med. rec. **98**, 973, 1920, ref. Cong. Zentralbl. **16**, 468, 1921.

6) G. Reimer, Deutsches Arch. f. klin. Med. **132**, 219, 1920.

7) Amé Pictet u. P. Castan, Helv. chim. acta. **3**, 640, 1920 und **4**, 319, 1921.

bei 150—155° im Vakuum, wie es bei der Merck'schen Karamose zur Anwendung kam, innere Anhydride, sog. Glycosane entstehen, die z. T. weitgehend ihren Zuckercharakter verloren haben. Demnach muß man vermuten, daß der Abbau dieser Stoffe im Körper auch ein anderer ist, wie bei den gewöhnlichen Kohlehydraten.

Der nächste Schritt auf diesem neuen Gebiet der diätetischen Diabetesbehandlung bestand nun darin zu versuchen, ob es auch gelingt, komplizierter zusammengesetzte Kohlehydrate, insbesondere Stärkearten, durch Röstung gleichfalls so zu verändern, daß der Diabetiker sie besser zu nutzen vermag. Über die ersten Beobachtungen berichtete ich schon kurz in meinem Referate auf dem Kongreß für Innere Medizin 1921.[1]) Inzwischen wurden die Untersuchungen in mehrfacher Richtung fortgesetzt und ich verfüge jetzt über 54 Fälle, vorwiegend aus der Heidelberger Zeit, die meist längere Zeit genau beobachtet sind.

Es war von vorneherein klar, daß die Herstellung brauchbarer gerösteter Mehlpräparate weit größere Schwierigkeiten machen würde als die Caramelisierung von Zucker. Zwei Anforderungen mußten die Röstprodukte gleichzeitig genügen. Einmal mußte die Stärke durch längeres Erhitzen bei hohen Temperaturen möglichst vollständig verändert werden, dann aber durfte durch diese Prozeduren der Geschmack nicht in einer Weise beeinträchtigt werden, daß die Aufnahme seitens der Kranken auf Schwierigkeiten stieß. Bisher ist es nicht gelungen, beide Forderungen gleichzeitig zu erfüllen, sondern es mußte ein gewisser Kompromiß geschlossen werden in der Richtung, daß auf vollständige oder nahezu vollständige Veränderung der Stärke verzichtet wurde. Röstet man Mehle oder mehlhaltige Nahrungsmittel kurze Zeit bei etwas höheren Temperaturen (über 200°), so fangen sie sofort an, partiell zu verkohlen und dadurch ungenießbar und wertlos zu werden. Höhere Temperaturen sind aber unbedingt erforderlich, da der Gehalt an noch unveränderter Stärke, wie er nach der Märcker'schen Methode durch Verzuckerung festgestellt werden kann, eine Funktion der Temperatur ist. Das zeigt deutlich folgende kleine Tabelle 1:

Damit bei den notwendigerweise hohen Temperaturen die Präparate nicht verderben, sind Fettzusätze von mindestens 10% der verwandten Kohlehydratmenge erforderlich. Auf diese Weise gelingt es dann, in günstigen Fällen bis zu 90% der Stärke so zu verändern, daß sie nicht mehr mit einer der üblichen Methoden

1) Verh. S. 249, 1921.

Tabelle 1.

| Versuchs-Nr. | Karamelisierungs-Temperatur. Grad: | Karamelisierungs-Zeit. Stunde: | Gefunden: Cu mg | Gefunden: Stärke mg | Noch vorhandene Stärke % |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | — | — | 0,1577 | 0,0723 | 72,3 |
| 2 | 180—200 | 1/2 | 0,1564 | 0,0716 | 71,6 |
| 3 | 200—220 | 3/4 | 0,152 | 0,0698 | 69,8 |
| 4 | 200—210 | 1 | 0,153 | 0,0703 | 70,3 |
| 5 | 190—200 | 2 | 0,153 | 0,0703 | 70,3 |
| 6 | 175—180 | 3 | 0,1564 | 0,0716 | 71,6 |
| 7 | 220—230 | 1/2 | 0,150 | 0,0689 | 68,9 |
| 8 | 230—235 | 1/4 | 0,142 | 0,065 | 54,3 |
| 9 | 220—230 | 1/2 | 0,1475 | 0,0679 | 56,3 |
| 10 | 240—255 | 1/2 | 0,068 | 0,0315 | 26,06 |
| 11 | 240 | 1/4 | 0,139 | 0,0637 | 53,0 |
| 12 | — | — | 0,182 | 0,0838 | 69,8 |
| 13 | ca. 230 | 1/2 | 0,181 | 0,0834 | 69,5 |
| 14 | 240—255 | 1/2 | 0,108 | 0,0495 | 41,25 |

NB. Art des Mehles: Nr. 1—11 = Weizenmehl, 12—14 = Kartoffelmehl.
Zusatz: bei Nr. 9—11 und 14: = 15% Margarine.

(wir benutzten vor allem das Mayrhofersche Verfahren) nachgewiesen werden kann.[1]) Leider ist aber, ohne daß sich im Einzelfalle die Gründe dafür angeben lassen, der Befund sowohl hinsichtlich des Wohlgeschmacks wie der Veränderung der Stärke sehr wechselnd. Die sehr komplizierten, sehr verschiedenartigen, ganz unübersichtlichen Vorgänge in den hochmolekulären, ja auch mit anderen Substanzen wie Eiweißkörpern usw. vermischten Kohlehydraten werden wohl generell die Ursache sein. In einzelnen Fällen, so bei Reis und Weizenmehl, versuchten wir durch Vorbehandlung mit Diastase die Stärke weitgehend aufzuspalten und dann zu rösten. Auf diese Weise wird zwar die Stärke nahezu zum Verschwinden gebracht, aber die Kohlehydrate werden dadurch in einen unansehnlichen Brei, der z. T. nicht einmal gut schmeckt, umgewandelt, und für die Praxis der Ernährung ist diese Vorbehandlung viel zu kompliziert und kostspielig, so daß wir sie trotz der sehr guten Wirkung sehr bald aufgaben. Um ein brauchbares und möglichst einheitlich zusammengesetztes Präparat zu bekommen, wandte ich mich an die Firma E. Merck mit der Bitte, uns wie bei den ersten Versuchen mit caramelisiertem Zucker so auch hier behilflich zu sein. Die zahlreichen Versuche, in denen mit größter

1) Bei diesen mühsamen Untersuchungen hatte ich mich der liebenswürdigen Unterstützung von Herrn Dr. Seidl-Erlangen, dem ich dafür zu großem Dank verpflichtet bin, zu erfreuen.

Bereitwilligkeit auf unsere Wünsche eingegangen wurde, führten schließlich zur Herstellung eines Weizenmehlpräparates, das nur noch 30 % verzuckerbare Kohlehydrate enthielt und gut genießbar war. Leider hat es nur den Nachteil, daß die Küche wenig damit anzufangen weiß, da es wegen seiner mangelnden Bindungsfähigkeit und Backbarkeit nur als schwer netzbares Pulver in gewürzten Suppen gegeben werden kann.

In letzter Zeit sandte mir die Chemische Fabrik von Schering ein anscheinend recht brauchbares, wenn auch nicht zum Backen sich eignendes geröstetes Hafermehlpräparat (Satrose), mit dem mehrfache Versuche gemacht wurden.

Dieses Produkt enthält [1]) ca. 2 % N, 2,3 % Fett, 8,2 % Cellulose, 2 % Asche, 75—80 % Kohlehydrate. Es löst sich zu 40 % in heißem Wasser, wobei es sich in einen N-freien löslichen und einen N-haltigen unlöslichen Anteil trennt.

Im allgemeinen wurden die gerösteten Kohlehydrate in der Küche durch eine im Kochen gut erfahrene und sorgfältige Schwester bzw. sonstige Kochhilfe für jede einzelne Mahlzeit hergestellt. Zur Verwendung kamen außer den Mehlarten der verschiedensten Provenienz, Brot, Kartoffeln, Reis, Gries, Haferflocken, Mondamin usw. Sämtliche Stärkearten (außer Brot) müssen vor der eigentlichen Röstung mit Wasser weichgekocht werden, dann wird das Wasser fortgegossen und unter Zusatz reichlicher Fettmenge (10—20 % des Ausgangsmaterials) wird in der Bratpfanne über Gas unter dauerndem Umrühren und Wenden während 15—20 Minuten vorsichtig bei anfangs kleiner, später voller Flammenhöhe die Röstung vorgenommen. Dabei ist streng darauf zu achten, daß nicht zu viel Fett fortspritzt und daß nirgends ein Verkohlen eintritt. Die Kohlehydrate werden bei dieser Prozedur fast schwarz, sie verlieren viel von ihrem gewöhnlichen Geschmack, bleiben aber bei vorsichtigem Verfahren, zumal wenn vor der Röstung etwas Zwiebel, Bouillon oder Fleischextrakt bzw. dessen Ersatzpräparate zugesetzt worden waren, durch das Auftreten aromatischer Röstprodukte meist wohlschmeckend; vor allem gilt das für den Reis. Ein etwas bitterer Geschmack läßt sich dabei allerdings manchmal nicht vermeiden. Es können hier natürlich nur in groben Zügen die Prinzipien der Herstellung kurz skizziert werden, dem Geschick und der Erfindungsgabe der Köchin bleibt dabei ein breiter Spielraum. Große Sorgfalt und umsichtiges Verständnis, worauf es ankommt, sind notwendige Voraussetzung für die Herstellung brauchbarer Präparate. Insbesondere muß darauf gedrungen werden, daß entgegen dem sonst bei Speisen üblichen Verfahren intensivste Braun- bis Schwarzfärbung (ohne Verkohlen) eintritt.

Das Brot wird am besten aus einem besonders hergestellten Teige bereitet. Dieser darf keinen Zucker enthalten, Milch nur, wenn die

1) Nach einer Mitteilung der Fabrik.

Stoffwechsellage es gestattet, dagegen muß etwa 10—13 % gutes Fett hinein. Unter genügendem Hefezusatz wird das Ganze in üblicher Weise gebacken, dann in feine, dünne Scheiben zerlegt, die dann entweder im gewöhnlichen Backofen oder im Grudeherd längere Zeit vorsichtig bis zur totalen Braunschwarzfärbung bei hohen Temperaturen unter häufiger Kontrolle geröstet werden. Bei schon fertigem Brot kann man das Fett auch aufstreichen und in der Wärme eindringen lassen, ehe der Röstungsprozeß beginnt.

Da das Brot bei dem geschilderten Verfahren durch Wasserverlust ca. 30 % seines Gewichtes einbüßt, wiegen die dünnen Scheiben sehr leicht, so daß z. B. auf 100 g 20 und mehr Schnitten Toast entfallen, die den Zuckerkranken oft über die Größe der ihm gestatteten Portion hinwegtäuschen. Mit Fett oder Käseaufstrich schmeckt der so bereitete Toast, selbst wenn ein etwas bitterer Beigeschmack entstehen sollte, sehr gut. Bei zweckmäßiger Herstellung habe ich nie Klagen gehört, wenn auch natürlich auf diese Weise ein vollständiger Ersatz für Brot nicht geschaffen werden kann. Doch wird auch hier die Verfeinerung der sitologischen Technik noch weitere Vervollkommnung schaffen können. Es empfiehlt sich, die gerösteten Kohlehydrate nie auf einmal, sondern in mehrfachen Einzelportionen von 10—20 g zu verabreichen.

Bei 54 Diabetikern wurde der Einfluß solcher Röstpräparate der verschiedensten Art und Herstellung untersucht, indem sie teils als alleiniges Kohlehydrat, teils mit anderen zusammen gegeben wurden. Insbesondere interessierte der Vergleich mit den gleichen nicht gerösteten, sondern nur einfach gekochten Kohlehydraten. Unter sehr zahlreichen Beobachtungen dieser sei eine besonders instruktive Reihe in Tabelle 2 wiedergegeben.

Es handelte sich um eine ziemlich schwere hartnäckige Form des Diabetes, bei der es auch durch viele Gemüsetage nicht gelang, die Glykosurie ganz zu beseitigen, auch die Acidose wich erst sehr langsam.

Aus den Stäben der Tabelle lassen sich alle zur Beurteilung des Verlaufs notwendigen Angaben ersehen. Die wichtigsten Resultate hinsichtlich der hier vor allem interessierenden Frage bringt Stab 9. Zunächst wurden bei im übrigen gleicher Kost 200 g gekochte Kartoffel mit 200 g in obiger Weise in ganz dünnen Scheiben sehr stark gerösteter Kartoffeln verglichen. Die Steigerung der Glykosurie bei dem genau eingestellten Kranken betrug im ersteren Falle 81,9 g, im zweiten nur 14,6 g. Ein sicherer Unterschied in der günstigen Einwirkung auf die Acidose (Stab 10 und 11) war nicht zu erkennen. Prinzipiell in der gleichen Weise wirkte gerösteter Reis und geröstetes Weizenmehl gegenüber dem einfach gekochten Ausgangsmaterial. Bei 200 g geröstetem Reis wurde nur 3,4 g Zucker mehr ausgeschieden gegenüber 56,9 g bei ge-

Tabelle 2. Jakob Bu., 45 J., Landwirt.

| 1<br>Datum 1920 | 2<br>Gew. kg | 3<br>Kh.-Einfuhr ohne Gemüse | 4<br>Übrige Kost | 5<br>Ges.-Kh. Einfuhr g | 6<br>Cal. pro kg | 7<br>g Zucker im Urin (titr.) | 8<br>Kh.-Bilanz | 9<br>Unterschied zwisch. gew. u. caram. Kh. | 10<br>Acetessig-säure | 11<br>Gesamt-aceton g |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. X. | 60,5 | 0 | 800 g Gemüse<br>100 g Fett<br>500 ccm Bouillon | 35 | 19 | 55,0 | — 20 | | + | 2,75 |
| 28. X. | 59,5 | 0 | „ | 21,5 | 13 | 47,6 | — 26,1 | | + | 4,9 |
| 29. X. | 60,0 | 200 g gewöhnl. gekochte Kartoffeln | 450 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 55,5 | 15 | 72,9 | — 17,4 | Steigerung d. Glykosurie | + | 2,6 |
| 30. X. | 60,0 | 400 g dito | „ | 105,0 | 20 | 87,0 | + 18 | + 81,9 g nach Darreichung gekochter | + | 1,4 |
| 31. X. | 60,5 | 0 | 800 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 40,7 | 18 | 45,0 | — 4,3 | | + | 0,825 |
| 1. XI. | 61,0 | 0 | 700 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 34,5 | 17 | 32,3 | + 2,2 | Kartoffeln | + | 0,935 |
| 2. XI. | 60,5 | 200 g caramelis Kartoffeln | 350 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 53,0 | 17 | 36 | + 17,0 | Steigerung d. Glykosurie | + | 0,605 |
| 3. XI. | 60,2 | 400 g dito | 450 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 97,0 | 20 | 27 | + 70,0 | + 14,6 g nach Darreichung sehr | + | 0,44 |
| 4. XI. | 61 | 0 | 800 g Gemüse<br>sonst wie vorher | 20,6 | 19 | 16 | + 4,6 | stark gerösteter | Spur | 0,32 |
| 5. XI | 61,2 | 0 | „ | 25,0 | 17 | 15 | + 10,0 | Kartoffeln | „ | 0,35 |
| 6. XI. | 61,8 | 0 | 500 g Gemüse<br>25 g Fett<br>500 ccm Bouillon | 14,5 | 6 | 11 | + 3,5 | | 0 | 0,17 |
| 7. XI. | 62,3 | 0 | „ | 18,0 | 6 | 8 | + 10,0 | | 0 | 0 |
| 8. XI. | 61,7 | 0 | „ | 7,0 | 5 | 5,6 | + 1,4 | | 0 | 0 |
| 9. XI. | 61,5 | 100 g (trockner) caramelis Reis | 800 g Gemüse<br>70 g Fett<br>500 ccm Bouillon | 102 | 19 | 4,2 | + 97,8 | | 0 | 0? |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. XI. | 61 | 100 g (trocken) caram. Reis | 600 g Gemüse 100 g Fett 500 ccm Bouillon | 100 | 23 | 10,0 | + 90,0 | Steigerung d. Glycosurie (pro 200 g) = + 3,4 g nach Darreichung von stark geröstem Reis | 0 | 0 |
| 11. XI. | 62,5 | „ | wie vorher nur 80 g Fett | 88 | 17 | 17,6 | + 70,4 | | 0 | 0 |
| 12. XI. | 62 | 0 | 500 g Gemüse 25 g Fett 500 ccm Bouillon | 30,5 | 10 | 9,8 | + 20,7 | | 0 | 0 |
| 13. XI. | 62 | 0 | „ | 28,0 | 8 | 5,2 | + 22,8 | | 0 | 0 |
| 14. XI. | 61,2 | 100 g (trocken) gekocht. Reis | „ | 112,8 | 12 | 29,0 | + 83,8 | Steigerung d. Glykosurie = + 56,9 g nach Darreichung von gekochtem Reis | 0 | 0 |
| 15. XI. | 62,0 | „ | „ | 110,0 | 13 | 45,0 | + 65,0 | | 0 | 0 |
| 16. XI. | 61,5 | 0 | 800 g Gemüse 100 g Fett 500 ccm Bouillon 1 Ei | 34,0 | 23 | 17,0 | + 17,0 | | 0 | 0 |
| 17. XI. | 62,2 | 0 | „ | 24,0 | 20 | 11,9 | + 12,1 | | 0 | 0 |
| 18. XI. | 62 | 100 g (trocken) caram. Weizenmehl | 500 g Gemüse 75 g Fett 1 Ei, 500 ccm Bouill. | 85,0 | 19 | 18,7 | + 66,3 | Steigerung d. Glykosurie (pro 200 g) = + 12,7 g nach Darreichung von stark geröstetem Weizenmehl | 0 | 0 |
| 19. XI. | 62 | „ | „ | 94,0 | 22 | 24,0 | + 70,0 | | 0 | 0 |
| 20. XI. | 62,5 | „ | „ | 108,0 | 21 | 21,4 | + 86,6 | | 0 | 0 |
| 21. XI. | 63,0 | 0 | 800 g Gemüse 100 g Fett 1 Ei, 500 ccm Bouill. | 11,0 | 16 | 18,0 | — 7,0 | | 0 | 0 |
| 22. XI. | 62,8 | 0 | „ | 18,0 | 18 | 17,6 | + 0,4 | | 0 | 0 |
| 23. XI. | 62,5 | 100 g (trocken) gekocht. Weizenmehl | 500 g Gemüse 75 g Fett 1 Ei, 500 ccm Bouill. | 92,0 | 19 | 49,4 | + 42,6 | Steigerung d. Glykosurie = + 78,4 g nach Darreichung von gekochtem Weizenmehl | 0 | 0 |
| 2. XI. | 62,7 | „ | „ | 107,0 | 17 | 65,0 | + 42,0 | | 0 | 0 |

Tabelle 3. E. R., 23 Jahre.

| Datum 1921 | kg Gewicht | Kohlehydrat-einfuhr ohne Gemüse | Übrige Kost | Gesamt-Kh.-Einfuhr g | Netto Cal pro kg Cal | g Zucker im Urin | Kh.-Bilanz g | Acet-essig-säure | Aceton |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29.—30. IV. | 55,2 | 25 g car. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 48 | 25 | ø | + 48 | ø | ø |
| 30. IV.—1. V. | 55,5 | 50 g car. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 45 | 25 | 6 | + 39 | ø | ø |
| 1.—2. V. | 54,5 | 50 g car. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 36 | 24 | 3,7 | + 32,3 | ø | ø |
| 2.—3. V. | 54 | 50 g car. Brot | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 34 | 23 | ø | + 34 | ø | ø |
| 3.—4. V. | 54,5 | | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 21 | 25 | ø | + 21 | ø | ø |
| 4.—5. V. | 54,5 | 75 g car. Reis | 400 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 79 | 35 | ø | + 79 | ø | ø |
| 5.—6. V. | 54,5 | 100 g car. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 61 | 26 | 12 | + 49 | ø | ø |
| 6.—7. V. | 54,3 | 100 g car. Brot | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 60 | 25 | 5,4 | + 54,6 | ø | ø |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 100 g Fett<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | | | | | | |
| 8.—9. V. | 54,7 | 100 g car. Brot | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 60 | 25 | ø | + 60 | ø | ø |
| 9.—10. V. | 54 | 100 g car. Brot | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 60 | 26 | ø | + 60 | ø | ø |
| 10.—11. V. | 54,7 | 50 g gewöhnl. Brot | 500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 35 | 25 | ø | + 35 | ø | ø |
| 11.—12. V. | 54,7 | 60 g gewöhnl. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 55 | 28 | ø | + 55 | ø | ø |
| 12.—13. V. | 54,7 | 80 g gewöhnl. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 67 | 30 | ø | + 67 | ø | ø |
| 13.—14. V. | 54,5 | 190 g gewöhnl. Brot | 700 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 82 | 34 | ø | + 82 | ø | ø |
| 14.—15 V. | 54,5 | 120 g gewöhnl. Brot | 600 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 91 | 32 | ø | + 91 | ø | ø |
| 15.—16. V. | 55,7 | 130 g gewöhnl. Brot | 750 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>50 g Käse<br>1 Ei, 500 ccm Bouill. | 95 | 33 | ø | + 95 | ø | ø |

kochtem Reis. Beim Weizenmehl waren die Zahlen +12,7 g (geröstet) gegenüber 78,4 g (gekocht). Aus dieser Tabelle geht die Überlegenheit der Röstprodukte auf das deutlichste hervor.

Wir haben sie in keinem Versuche vermißt, wenn auch je nach der Zubereitung der Präparate und der Schwere der Fälle die Differenzen sehr verschieden ausfielen. Gemessen an dem Einfluß auf die Glykosurie bzw. die Toleranz betrugen die Verbesserungen das Drei- bis Zwanzigfache, in der Mehrzahl der Fälle das Vier- bis Achtfache.

Verglichen mit caramelisiertem Zucker war die Wirkung der gerösteten Mehle, wie es von vornherein zu erwarten war, stets eine schlechtere. Es hängt das damit zusammen, daß es bisher nie gelang, sämtliche Stärke in wünschenswerter Weise zu verändern. Vielleicht führen hier weitere Bemühungen, ein gut genießbares und erschwingliches Präparat herzustellen, zum Ziel, doch kann es sich auch um ein unlösbares Problem handeln.

Als Beleg dafür, daß geröstetes Brot oft auch bei längerer Darreichung keine Verschlechterung der Wirkung auf die Glykosurie mit sich bringt, sondern gleichzeitig auch für andere Kohlehydrate (in diesem Falle gewöhnliches Brot) die Toleranz zu steigern vermag, diene das Beispiel in Tabelle 3.

Hier handelt es sich um einen jugendlichen Diabetiker (23 J.), dessen Krankheit sich im Anschluß an eine akute Pankreasapoplexie mit fast totaler Pankreasnekrose entwickelt hatte.

Bei der großen Seltenheit derartiger klassischer Pankreasdiabetesfälle beim Menschen, seien aus der Krankengeschichte die wichtigsten Daten kurz mitgeteilt.

E. R., 23 J., lediger Tagelöhner. Seit Mitte 1917 häufig drückende Schmerzen in der r. Oberbauchgegend mit zeitweiligem Erbrechen. 16. VII. 1920 plötzlich sehr heftiges Sodbrennen und gehäuftes Erbrechen, heftige Schmerzen im ganzen Leib und schweres Krankheitsgefühl. Am 17. VII. Aufnahme in die chirurgische Klinik Heidelberg. Diagnose: Pankreasapoplexie. Die sofort von Herrn Geheimrat Enderlen vorgenommene Laparotomie ergab trübes Exsudat in der Bauchhöhle, starkes Ödem des Lig. hepatogastric.; Pankreas bes. Kopf, in einen dicken blauroten Tumor umgewandelt, der Kopf allein halbfaustgroß. Peritoneum durch Mesokolon hindurch gespalten; Tamponade, Bauchnaht. Im Urin kein Zucker. Im Bauchsekret Streptokokken und starke tryptische Wirkung.

9. VIII. hohes Fieber, Beginn der Nekrose des Pankreas.

24. VIII. täglich weitere Abstoßung nekrotischer Pankreasstücke.

30. VIII. zum 1. Male Auftreten von Zucker bei täglicher Kontrolle.

7. IX. Schluß der Fistel, Zucker um 7 %. 10. IX. Verlegung in

die Medizinische Klinik. Hier in drei Tagen entzuckert, nach einer weiteren Woche Toleranz 250 g, Blutzucker von 0,35 auf 0,08 % herabgedrückt.

28. IV. bis 1. VI. 1921 zum zweiten Male in der Klinik, aß zu Hause täglich 3—500 g Kartoffeln und ca. $^1/_2$ Pfund Brot ohne Beschwerden, bis einige Wochen vor der Aufnahme typische Erscheinungen eines schweren Diabetes von neuem auftraten. Bei der zweiten Klinikaufnahme zeigte der junge Mann bei gewöhnlicher Kost 322 g Zuckerausscheidung und deutliche Acidose. Durch Reduktion der Kohlehydrate mit anschließenden Gemüse- und Carameltagen wurde er nach einer Woche zucker- und acidosefrei, dann wurde erst mit 25—100 g Toast die Toleranz erreicht und dann mit 50 g Brot beginnend auch für dieses, ohne daß es zur Zuckerausscheidung kam, bis 210 g die Verträglichkeitsgrenze hinausgeschoben.

Die Beobachtungen in diesen, wie in zahlreichen anderen Fällen zeigen, daß es sehr zweckmäßig ist, die Toleranz erst für das geröstete Kohlehydrat und dann erst für gewöhnliche Ausgangsprodukte festzustellen. Die Tabelle zeigt gleichzeitig, daß auch bei längerer Darreichung der gleichen Mengen die Toleranz sich nicht nur nicht verschlechtert, sondern sich sogar zu verbessern vermag.

Die Röstprodukte können oft mit sehr großem Vorteil auch neben gewöhnlichen Kohlehydraten gegeben werden.

Tabelle 4 zeigt das sehr deutlich im Vergleich mit Zulagen ungerösteten Ausgangsmaterials. Auch hier handelte es sich um einen jugendlichen (19jährigen Kranken), dessen Zuckertoleranz trotz wochenlanger Behandlung nicht über 60—80 g Brot zu erhöhen war. Bei Zulagen von 2—300 g stark gerösteten Kartoffeln traten meist aber ohne jede Tendenz zum Anstieg kleine Zuckermengen im Harne auf, die aber verschwanden, sobald 1 Tag die Zulage fortblieb.

Wurde dann die Hälfte der Menge an gekochten Kartoffeln gegeben, so stieg die Glykosurie progressiv bis 40,8 g an und verschwand erst, als auch Brot und Milch aus der Standartkost einen Tag ganz fortgelassen wurden. Vergleicht man die Zuckerausscheidung an Tagen mit gekochten und solchen mit gerösteten Kohlehydraten (drittletzte Spalte der Tabelle), so war sie im letzteren Falle etwa 5mal geringer.

40 g caramel. Mehl zur Standardkost zugelegt, bedingten dann keinen Zucker, während geröstete Haferflocken wieder einen Anstieg herbeiführten, der aber beim unveränderten Präparat viel stärker ausfiel.

Tabelle 4. F. Kosch.

| Datum 1921 | kg Gewicht | Kohlehydrateinfuhr ohne Gemüse | Übrige Kost | Gesamt-Kh.-Einfuhr g | Netto Cal pro kg Cal | g Zucker im Urin | Kh.-Bilanz g | Unterschied zwischen gewöhnl. u. gerösteten Kh | Acetessigsäure | Aceton |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20.—21. II. | 31,2 | 80 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>50 g Fett<br>600 ccm Bouill., 1 Ei | 68 | 30 | 3,6 | + 64,4 | | ø | ø |
| 21.—22. II. | 32,2 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>50 g Fett<br>600 ccm Bouill., 1 Ei | 75,2 | 39 | ø | + 75,2 | | ø | ø |
| 22.—23. II. | 33,7 | 60 g Brot<br>200 g car. Kart.<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>100 g Fett<br>600 ccm Bouill., 1 Ei | 112,2<br>(42 Kart.) | 40 | 9,9 | + 102,3 | | ø | ø |
| 23.—24. II. | 34,0 | 60 g Brot<br>200 g car. Kart.<br>50 ccm Milch | 650 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>600 ccm Bouill., 1 Ei | 103,5<br>(42 Kart.) | 41 | ø | + 103,5 | Zuckerausscheidung bei 1000 g caramelis. Kartoffeln in 4 Tagen = 36,9 g | ø | ø |
| 24.—25. II. | 33,0 | 60 g Brot<br>300 g car. Kart.<br>50 ccm Milch | 600 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>750 ccm Bouill., 1 Ei | 118<br>(63 Kart.) | 47 | 17,5 | + 105,5 | | ø | ø |
| 25.—26. II. | 32,5 | 60 g Brot<br>300 g car. Kart.<br>50 ccm Milch | 600 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 126,8<br>(63 Kart.) | 48 | 9,5 | + 117,3 | | ø | ø |
| 26.—27. II. | 32,3 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 69,5 | 45 | 9,5 | + 60 | | ø | ø |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27.—28. II. | 31,5 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>50 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 58,7 | 37 | ø | + 58,7 | | ø | ø |
| 28. II.—1. III. | 31,8 | 60 g Brot<br>100 g Kartoffeln<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 92,1 | 45 | 22,8 | + 69,3 | Zucker-ausscheidung bei 500 g gewöhnl. Kartoffeln in 3 Tagen = 89,6 g, das sind fast 5 mal mehr als bei Röstung | ø | ø |
| 1.—2. III. | 32,0 | 60 g Brot<br>200 g Kartoffeln<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 121 | 50 | 26,0 | + 95 | | ø | ø |
| 2.—3. III. | 30,8 | 60 g Brot<br>200 g Kartoffeln<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 110,8 | 41 | 40,8 | + 70,0 | | ø | ø |
| 3.—4. III. | 31,1 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 50,6 | 36 | 13,2 | + 24,6 | | ø | ø |
| 4.—5. III. | 30,8 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 76,1 | 51 | 2,6 | + 73,5 | | ø | ø |
| 5.—6. III. | 31,5 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 77,5 | 49 | 10,8 | + 66,7 | | ø | ø |
| 6.—7. III. | 31,5 | — | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 46,2 | 43 | ø | + 46,2 | | ø | ø |

Fortsetzung der Tabelle 4.

| Datum 1921 | kg Gewicht | Kohlehydrateinfuhr ohne Gemüse | Übrige Kost | Gesamt-Kh-Einfuhr g | Netto Cal. pro kg Cal | g Zucker im Urin | Kh.-Bilanz g | Unterschied zwischen gewöhnl. u. gerösteten Kh. | Acetessigsäure | Aceton |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7.—8. III. | 31,2 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 68,8 | 44 | ø | + 68,8 | | ø | ø |
| 8.—9. III. | 31,7 | 60 g Brot<br>40 g car. Mehl<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 77,5 | 50 | ø | + 77,5 | | ø | ø |
| 9.—10. III. | 32,7 | 60 g Brot<br>100 g car. Haferflocken<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>100 g Fett<br>750 ccm Bouill., 1 Ei | 136,6 | 61 | 6 | + 130,6 | | ø | ø |
| 10.—11. III. | 32,6 | 60 g Brot?<br>100 g car. Haferflocken<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse?<br>50 g Fleisch<br>100 g Fett<br>750 ccm Bouill., 1 Ei | 143,2 | 60 | 24,5? | + 118,7? | | ø | ø |
| 11.—12. III. | 32,0 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 77,5 | 49 | ø | + 77,5 | | ø | ø |
| 12.—13. III. | 31,7 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 82,8 | 48 | ø | + 82,8 | | ø | ø |
| 13.—14. III. | 32,2 | 60 g Brot<br>100 g Haferflocken<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 142,8 | 53 | 44,1 | + 98,7 | | ø | ø |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14.—15. III. | 31,7 | 60 g Brot<br>100 g Haferflocken<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 123,8 | 48 | 32,2 | + 91,6 | | ø | ø |
| 15.—16. III. | 32,2 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 60,1 | 46 | ø | + 60,1 | | ø | ø |
| 16.—17. III. | 32,1 | 60 g Brot<br>50 g ger. Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 107,3 | 53 | ø | + 107,3 | | ø | ø |
| 17.—18. III. | 31,9 | 60 g Brot<br>50 g ger. Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 99,0 | 46 | 15 | + 84,0 | | ø | ø |
| 18.—19. III. | 32 | 60 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 79,5 | 49 | ø | + 79,5 | | ø | ø |
| 19.—20. III. | 32 | 90 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill, 1 Ei | 102,7 | 50 | ø | + 102,7 | | ø | ø |
| 20.—21. III. | 32 | 120 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill., 1 Ei | 88,4 | 42 | ø | + 88,4 | | ø | ø |
| 21.—22. III. | 32,6 | 150 g Brot<br>50 ccm Milch | 700 g Gemüse<br>50 g Fleisch<br>80 g Fett<br>500 ccm Bouill, 1 Ei | 114,5 | 49 | 35,7 | + 78,8 | | ø | ø |

Tabelle 5. B. Mens., 21 J., Dienstmädchen.

| Datum 1922 | kg Gewicht | Kohlehydrateinfuhr ohne Gemüse | Übrige Kost | Gesamt Kh.-Einfuhr g | Netto Cal pro kg | g Zucker im Urin | Kh.-Bilanz g | Unterschied zwischen gewöhnl. u. gerösteten Kh. | Acetessigsäure | Aceton |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5. IX. | 50,5 | — | 1500 g Gemüse<br>100 g Fett<br>50 g Fleisch<br>200 ccm Rotwein<br>400 ccm Bouillon | 66,9 | 23,0 | 60 | + 6,9 | — | + + | + + |
| 6. IX. | — | — | „ | 76,4 | 21,8 | 54 | + 22,4 | — | + + | + + |
| 7. IX. | 50,5 | 300 g Haferflocken | 100 g Fett<br>2 Eiweiß | 190,1 | 24 | 150 | + 40,1 | bei 600 g gewöhnl. Hafermehl 282 g Zucker | + | + |
| 8. IX. | — | „ | „ | 190,1 | 24 | 132 | + 58,1 | | + | + |
| 9. IX. | 50,0 | 150 g Rohrzuckerkaramel (Merck) | 100 g Kognak<br>400 g Fleischbrühe | 150 | 18 | 21 | — 3 | — | 0 | + |
| 10. IX. | — | „ | „ | 150 | 18 | 0 | + 18 | — | 0 | + |
| 11. IX. | 49,5 | — | 1000 g Gemüse<br>90 g Fett<br>300 ccm Rotwein<br>600 ccm Fleischbrühe | 51,8 | 24,9 | 15 | + 36,8 | — | 0 | + |
| 12. IX. | — | — | „ | 47,6 | 18,8 | 44,4 (?) | ? | — | 0 | + |
| 13. IX. | — | 50 g Satrose (Schering) (geröst. Hafermehl) | 500 g Gemüse<br>90 g Fett<br>½ l Bouillon | 59,9 | 20,0 | 21,0 | + 39,9 | bei 50 g Satrose 21 g Zucker | + | + + |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14. IX. | 48,5 | 100 g Satrose (Schering) + 50 g geröstetes Brot | 1000 g Gemüse sonst wie vorher | 145,2 | 25,0 | 69,0 | + 76,2 | — | +schwach | + |
| 15. IX. | — | 60 g geröstetes Brot | 1000 g Gemüse 140 g Fett 600 ccm Bouillon | 113,8 | 33,8 | 23,9 | + 90,8 | — | 0 | + |
| 16. IX. | — | 60 g geröstetes Brot | „ | 86,3 | 37,0 | 16,0 | + 76,3 | — | +schwach | + |
| 17. IX. | — | „ | „ | 85,8 | 31,0 | 44,0 | + 41,8 | — | „ | + |
| 18. IX. | 48,5 | — | 700 g Gemüse 125 g Fett 1 Ei, 600 ccm Bouill. | 21,2 | 22,0 | 14,0 | + 7,2 | — | „ | schwach + |
| 19. IX. | — | — | 600 g Gemüse 1 Ei, 100 g Fett 100 ccm Weißwein 600 ccm Bouillon | 19,2 | 20,0 | 17,0 | + 2,2 | — | „ | + |
| 20. IX. | 48,0 | 100 g Satrose (Schering) | „ | 89,7 | 26,0 | 31,0 | + 58,7 | bei 200 g Satrose 38,4 g Extrazucker | „ | + + |
| 21. IX. | — | „ | „ | 113,2 | 27,0 | 29,4 | + 83,8 | | + | + |
| 22. IX. | 46,5 | — | „ | 40,4 | 22,0 | 5,0 | + 17,0 | — | 0 | + + |
| 23. IX. | — | 250 g Satrose (Schering) | 100 g Fett 100 ccm Weißwein | 160,4 | 33,0 | 21,0 | + 139,4 | bei 250 g Satrose 16 g Extrazucker | 0 | + + |
| 24. IX. | 46,5 | 50 g geröstetes Brot | 600 g Gemüse 150 g Fett 1 Ei, 900 g Bouillon | 50,6 | 31,0 | 14,4 | + 36,2 | — | 0 | + |

Zulagen von 50 g geröstetem Brot machten in den nächsten Tagen anfangs keine Zuckerausscheidung, am 2. Tage noch eine geringe (von 15 g), die tags darauf sofort verschwand. In den folgenden Tagen stieg dann zum 1. Mal die Toleranz für gewöhnliches Brot über 90 g auf 120 g. Damit war allerdings auch die obere Grenze erreicht, denn bei 150 g Brot erschienen wieder erhebliche Mengen Zucker im Harn.

Die günstige Wirkung des gerösteten Hafermehlpräparates von Schering (Satrose) geht aus Tab. 5 dentlich hervor.[1]) Es handelte sich um eine recht schwere mit hartnäckiger Acidose verknüpfte Form von jugendlichem Diabetes. Da die Kranke sich weigerte, sich zweckmäßig zu Ende behandeln zu lassen, mußte der Klinikaufenthalt, der vom 25. VIII.—29. IX. 1922 dauerte, abgebrochen werden, ehe vollständige Zucker- und Acidosefreiheit erzielt war.

Die Tab. 5 bezieht sich nur auf einen Teil der Beobachtungszeit. Vom 27. VIII.—5. IX. 1922 war die Kranke, ohne daß ein rechter Fortschritt erzielt war, durch abwechselnde Folgen von Hafer- und Gemüsefetttagen behandelt worden. Während der ersten in der Tabelle verzeichneten Tage wurde zunächst in gleicher Weise fortgefahren. Dabei zeigte sich, daß 600 g gewöhnliche Haferflocken, in zwei Tagen gegeben, 282 g Zuckerausscheidung bedingte. 150 g Rohrzuckerkaramose von Merck drückte am 1. Tage die Zuckerausscheidung von 132 g auf 21 g, am 2. Tage sogar auf 0 herab. Gleichzeitig verschwand die Acetessigsäure; in den folgenden 2 Gemüsetagen wurde wieder etwas Zucker ausgeschieden. Der Wert von 44,4 erregte allerdings den Verdacht eines Diätfehlers. Nach 50 g Satrose war die Zuckerausscheidung annähernd die gleiche wie am 1. Gemüsetag. Die Kombination von 100 g Satrose und 50 g Toast erwies sich am 14. IX. als nicht sehr günstig, während geröstetes Brot allein recht gut vertragen wurde. Sehr gering ist die Extrazuckerausscheidung nach 200 g (am 20. und 21. IX.) sowie vor allem nach 250 g Satrose, auf einmal am 23. IX. gegeben. An diesem letzteren Tage wurde nur 16 g Zucker mehr ausgeschieden, als am vorangehenden Gemüsetage.

1) Durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Professor H. Curschmann, dem ich dafür zu großem Danke verpflichtet bin, war ich in der Lage, diese poliklinisch eingewiesene Kranke auf der Klinik mit Fräulein Dr. Mommer, der betreffenden Abteilungsärztin, vom 9. IX. ab gemeinsam zu behandeln.

Aus den angeführten Beispielen, die wir aus Platzmangel nicht noch weiter vermehren können, geht die große Überlegenheit der gerösteten Stärkearten gegenüber den gleichen Kohlehydraten bei gewöhnlicher Zubereitung auf das Eindeutigste hervor.

Allgemein gültige Normen für die Anwendbarkeit der gerösteten Stärkearten lassen sich nicht geben. Im allgemeinen sind sie da am Platze, wo auch sonst Kohlehydrate erlaubt sind, besonders, wenn es gilt, nach Entzuckerung wieder kleine Mengen von Kohlehydraten zu verabreichen oder wenn den Kranken die kleinen erlaubten Mengen der gewöhnlichen Kohlehydrate nicht genügen. Da ja nach der Herstellungsart der gerösteten Präparate und der individuellen Stoffwechsellage die Wirkung auf die Glykosurie und Acidose ganz verschieden ausfallen kann, muß in jedem Einzelfalle die Wirkung ausprobiert werden. Für den häuslichen Gebrauch sollten, vor allem in schweren Fällen, selbstgefertigte Röstprodukte nur da gestattet sein, wo man weitgehende Garantie hat, daß die Zubereitung auch richtig und sorgfältig, nicht in erster Linie nach dem Wohlgeschmack orientiert, vorgenommen wird.

Im übrigen kann das fertige Haferpräparat Satrose von Schering empfohlen werden. In analoger Weise können auch Produkte aus Roggenmehl, Reismehl usw. hergestellt werden. Die bekannte Nährmittelfabrik von Rademann ist damit beschäftigt, geeigneten Toast zu liefern.

Im Gegensatz zu karamelisiertem Zucker, der bei einzelnen Kranken, besonders, wenn er lange und in größeren Mengen gegeben wird, Darmreizerscheinungen bis zu Durchfällen macht, belästigen die stark gerösteten Stärkearten den Darm so gut wie nie, es sei denn, daß sehr große Mengen eines besonders scharf gerösteten Präparates genossen werden. Bei starker Stuhlträgheit wurde eine gewisse Anregung der Darmtätigkeit manchmal von den Kranken als sehr angenehm empfunden. Durchfälle sah ich nur einmal. Stopfmittel haben sich niemals als notwendig erwiesen.

Aus dem pathologischen Laboratorium der Universität Amsterdam.

# Über die Folgen der Sperrung der Kranzarterien für das Entstehen von Kammerflimmern.

## Gleichzeitig ein Beitrag zu der Kenntnis des Entstehens des plötzlichen Herztodes.[1])

Von

Dr. **S. de Boer,**
Privatdozent der Physiologie.

### I. Einige wesentliche Momente aus der Literatur.

Im Jahre 1842 erzeugte Erichsen (1) Kammerflimmern durch Sperrung der Kranzarterien. Wichtige Resultate wurden 1881 bei den eingehenden Untersuchungen Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's (2) erzielt. Diese Untersucher glauben, daß die Ursache des Kammerflimmerns nach Sperrung von Kranzarterien in dem Fehlen von sauerstoffhaltigem Blut zu suchen ist; sie meinen, daß ein Herzgift gebildet wird, wodurch eine Schädigung des Herzmuskels entsteht. „Für gewöhnlich vermögen die Substanzen diese ihre schädliche Wirkung nicht zu entfalten, weil sie immer unmittelbar nach ihrer Entstehung von dem Blutstrom fortgeführt werden; ist letzterer aber in einem nicht zu kleinen Bezirk unterbrochen, so stauen sich jene Substanzen in diesem solange an, bis ihre Menge beträchtlich genug geworden ist, um nach einem Stadium der Pulsverlangsamung und Irregularität von wechselnder Dauer eine plötzliche und nicht wieder zu beseitigende totale Lähmung beider Herzventrikel zu bewirken."

Auf dem 10. Kongreß für innere Medizin erklärte v. Frey (3) 1891, daß die Anämie des Herzmuskels eine relativ ungefährliche Erscheinung ist. Zwei Jahre später schloß Tigerstedt (4) sich

---

1) Der Inhalt wurde am 7. April 1923 mitgeteilt in Maastricht am 19. Nederl: Natuur- en Geneeskundig Congres.

dieser Auffassung an. Letzterer Untersucher war der Ansicht, daß das Kammerflimmern nach Sperrung von Kranzarterien eine Folge der unvermeidlichen Nebenverwundungen sei. Tigerstedt gelangte zu dieser Auffassung durch seine Experimente, in denen er bei Säugerherzen die Vorhöfe abklemmte. Obwohl eine völlige Anämie des Kammermuskels die Folge dieses Eingriffes war, entstand kein Kammerflimmern.

Der vorgenannten Nebenverwundungshypothese schloß sich Langendorff (5) an. Dieser ließ Säugerherzen nach seiner bekannten Methode überleben und sperrte dann die Durchströmung der Coronargefäße. Er erhielt dann Anämie des Kammermuskels ohne diesen zu verwunden. Kammerflimmern trat hierdurch nicht auf; ja, er konnte sogar ein bestehendes Kammerflimmern auf diese Weise aufheben.

Für diesen Gegenstand sind auch die Experimente Magnus' (6) von Wichtigkeit. Dieser sandte ein indifferentes Gas (und zwar Wasserstoff) durch die Coronargefäße eines herausgeschnittenen Säugerherzens. Dann trat kein Kammerflimmern auf. Dagegen entstand letzteres wohl, wenn durch die Coronargefäße $CO_2$ gepreßt wurde.

Die Nebenverwundungshypothese Tigerstedt's ist besonders von Porter (7) und Hering (8) bekämpft worden.

## II. Die Größe des gesperrten Kranzarterienastes.

Es hat sich gezeigt, daß die Anämisierung des ganzen Kammermuskels kein Kammerflimmern bewirkt, während dagegen diese Erscheinung wohl auftritt nach Sperrung eines oder mehrerer Äste. Durch letzteres Verfahren wird das betreffende Gebiet des Kammermuskels nicht ganz anämisch, wissen wir doch durch die Untersuchungen Jamin's und Merkel's (9) und auch diejenigen Spalteholz' (10), daß die Coronargefäße reichlich Anastomosen bilden. Von Cohnheim und Schultheß-Rechberg wurde festgestellt, daß die Zeit, welche zwischen dem Sperren eines der Äste der Kranzarterie und dem Auftreten von Kammerflimmern verläuft, von der Größe des gesperrten Astes abhängig ist. Je kleiner das anämisierte Gebiet ist, desto länger dauert es, bis nach dem Sperren das Kammerflimmern in die Erscheinung tritt. „Hatte sich vorher ergeben, daß die Vergrößerung des akut anämisierten Bezirkes über einen gewissen Umfang hinaus den Eintritt des Herzstillstandes nicht mehr beschleunigt, so sehen wir jetzt, daß die Verkleinerung desselben unter eine gewisse Größe

den Erfolg des Eingriffes überhaupt unsicher macht, ihn selbst völlig ausschließt. Innerhalb dieser Grenzen nach oben und unten aber scheint in der Tat die Geschwindigkeit des Eintritts der Wirkung in gleichem Verhältnis mit der Größe des seiner arteriellen Zufuhr beraubten Bezirkes zu wachsen."

Die Zeit, die zwischen dem Sperren eines Kranzarterienastes und dem Beginn des Kammerflimmerns verläuft, wird von den verschiedenen Untersuchern sehr verschieden angegeben. Als Minimumintervall finden wir $1^1/_2$ Minuten und als Maximumintervall mehr als 3 Stunden genannt. Porter weist darauf hin, daß ein wesentlicher Faktor hierbei der Zustand des Herzens im Augenblicke des Eingriffes ist. Ein neues Moment wurde von seiten v. Frey's (11) hervorgehoben. Dieser Untersucher, der 1891 der Ansicht war, daß Anämie des Herzmuskels relativ ungefährlich sei, kommt drei Jahre später hiervon zurück. 1894 sagt er: „Entweder muß zur Anämie des abgesperrten Herzteiles noch etwas hinzukommen, wodurch der Stillstand herbeigeführt wird oder es ist neben der Größe auch der Ort der Schädigung von besonderer Bedeutung."

Dieser Gedankengang ist später von Hering aufgenommen und mit seiner Auffassung über das Entstehen von Kammerflimmern in Verbindung gebracht. Hering ist nämlich ein Anhänger der Engelmann-Winterberg'schen Theorie der polytopen Reizbildung, die vor einigen Jahren schon wieder von ihren Urhebern aufgegeben wurde. Laut dieser Theorie sollen in einer flimmernden Herzabteilung viele Kontraktionsherde bestehen, die durch Zonen geringer Leitungsfähigkeit voneinander getrennt sind. Die Kontraktionen in diesen Herden sollen durch multiple heterotope Reizbildung unterhalten werden.

Nach Hering sollen in dem lokal ischämischen Teile die heterotopen Reize entstehen. Auch ist Hering der Ansicht, daß das Flimmern der Kammern von den Hauptästen des His'schen Bündels ausgeht, wie aus folgendem Zitat erhellt: „Bei der Zahl der in Betracht kommenden Koeffizienten, von denen, wie wir im nächsten Abschnitt hören werden, der Zustand des Herzens von großer Bedeutung ist, läßt sich auf Grund der bis jetzt vorliegenden Versuchsergebnisse über den Coronararterienverschluß noch nicht mit Sicherheit sagen, daß die Örtlichkeit des betroffenen Bezirkes und damit seine Funktion eine wesentliche Rolle bei dem Auftreten von Herzkammerflimmern nach Coronararterienverschluß spiele. Wenn ich trotzdem zu dieser Annahme neige, so unter-

stützt mich darin die Erfahrung, daß die Reizbildungsfähigkeit des Reizleitungssystems im allgemeinen um so größer ist, je näher die heterotope Reizbildungsstelle der nomotopen liegt, worauf ich schon wiederholt aufmerksam gemacht habe. Danach wird das Herzklammerflimmern unter sonst gleichen Umständen leichter von den Hauptabschnitten des Reizleitungssystems der Kammern ausgehen als von seinen Ausläufern, oder der übrigen Herzkammermuskulatur, womit sich die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse über das Auftreten von Herzkammerflimmern mit Coronararterienverschluß gut in Einklang bringen lassen."

Hering ist daher der Meinung, daß Ischämie der Hauptstämme des His'schen Bündels einen der wie er es nennt „auslösenden Koeffizienten" für das Entstehen von Kammerflimmern bildet. Diese Auffassung klingt a priori schon sonderbar; denn wenn lokale Ischämie der Hauptstämme des His'schen Bündels Kammerflimmern bewirkt, warum entsteht dieses dann nicht bei totaler Anämie. Ebenso wissen wir seit den Versuchen Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's, deren Ergebnissen auch Hering zustimmt, daß nach Sperrung der Kranzarterien das Kammerflimmern dadurch entsteht, daß sich Stoffwechselprodukte in der Kammer anhäufen. Wohlan, wenn das Kammerflimmern nach Sperrung eines der Äste der Coronararterien dadurch entsteht, daß diese Stoffwechselprodukte die Hauptstämme des Hisschen Bündels reizen, warum entsteht das Kammerflimmern dann nicht nach dem Sperren beider Coronararterien; denn dann werden sich doch auch die Stoffwechselprodukte anhäufen und die Hauptstämme des His'schhen Bündels reizen. Wir dürfen doch nicht annehmen, daß das Flimmern verhindert werden würde, weil auch die anderen Gebiete des Kammermuskels blutlos gemacht sind. Außerdem hat Hering auch nicht plausibel gemacht, daß eine fast totale Anämie (Ischämie) des His'schen Bündels wohl Kammerflimmern hervorrufen würde, aber totale Anämie nicht.

Dann hat Hering allerlei Koeffizienten, wie er dies nennt, aus der Literatur zusammengesucht, nämlich „auslösende" und disponierende. Zu den „auslösenden" rechnet er: das Sperren der Kranzarterien, die lokale Ischämie, die lokale Vergiftung durch Verhinderung der Zu- und Abfuhr von Stoffwechselprodukten, wahrscheinlich der Kohlensäure, und schließlich die heterotope Reizbildung. Disponierende Koeffizienten sind nach ihm die Größe der Arterie, die Funktion des von dieser versorgten Gebietes, die

Narkose, die Blutung, die Nebenverwundungen. All dieser wichtig klingenden Auseinandersetzungen entkleidet, meint Hering also kurzweg, daß das Kammerflimmern durch Anämie, bzw. Ischämie der Hauptstämme des His'schen Bündels entsteht. Über diesen Punkt sind nun von Kahn direkt Experimente angestellt. Kahn (12) sperrte bei Hunden den Arterienast ab, der das Septum des Herzens vaskularisiert. Dann trat meistens kein Kammerflimmern auf; oft blieb das Herz einige Zeit nach dem Abklemmen plötzlich stillstehen; zuweilen ging es auch nach längerer Zeit zum Flimmern über. So wies Kahn nach, daß nach Anämisierung eines großen Teiles des Reizleitungssystemes weder besonders oft noch besonders schnell Kammerflimmern auftrat. Im Gegenteil, letzteres entstand dann auffallend selten. Die Auffassung Hering's wird hierdurch widerlegt. Obwohl es sich als unrichtig erwiesen hat, daß Ischämie eines bestimmten Teiles, und zwar des His'schen Bündels, Kammerflimmern verursachen soll, bin ich der Meinung, daß aus den früheren Untersuchungen Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's und auch denjenigen Langendorff's ein anderer Schluß gezogen werden muß. Meines Erachtens — ich werde dies im folgenden Kapitel näher ausführen — entsteht das Kammerflimmern nach Sperrung eines oder mehrerer Aste der Kranzarterien nicht infolge von Ischämie eines bestimmten Teiles der Kammer (der Hauptstämme des His'schen Bündels), sondern infolge von Ischämie eines **willkürlichen** Teiles der Kammer, wenigstens wenn dieser nicht zu klein ist.

## III. Die Beziehung zwischen teilweiser Ischämie und dem Auftreten von Kammerflimmern.

Aus den Untersuchungen Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's hat sich gezeigt, daß nach Sperrung eines oder mehrerer Äste der Arteriae coronariae cordis Kammerflimmern erzeugt wird. Dieses Kammerflimmern tritt, wie wir sahen, nicht sofort nach dem Absperren auf, sondern erst nach Verlauf einer gewissen Zeit. Nach Cohnheim und v. Schultheß-Rechberg soll dieses Kammerflimmern sein Entstehen den sich anhäufenden Stoffwechselprodukten zu danken haben.

Durch die Untersuchungen Langendorff's ist es bekannt geworden, daß totale Anämie der Kammerwand kein Kammerflimmern bewirkt, sondern im Gegenteil ein bestehendes Kammerflimmern sogar aufheben kann. Auch wissen wir aus den Unter-

suchungen, die von Jamin und Merkel wie auch von Spalteholz angestellt wurden, daß Sperrung eines oder mehrerer Äste der Arteriae coronariae cordis keine totale Anämie des betreffenden Gebietes der Kammern hervorruft, sondern Ischämie, da die Kranzarterien reichlich Anastomosen bilden.

Hering glaubte diese Tatsachen dadurch erklären zu müssen, daß teilweise Ischämie eines bestimmten Herzteiles und zwar der Hauptstämme des His'schen Bündels Kammerflimmern bewirken werde. Er ging hierbei von der Meinung v. Frey's aus, daß außer der Größe auch der Ort der Schädigung von besonderer Bedeutung ist.

Die Ansicht Hering's wurde durch die Experimente Kahn's widerlegt. Dieser Untersucher sah nach Sperrung des Arterienastes, der das Septum des Herzens vaskularisiert, auffallend selten Kammerflimmern auftreten.

Dies sind nun die Tatsachen, die einer Erklärung harren. Wie schon oben von mir dargelegt wurde, war die Auffassung Hering's a priori nicht plausibel. Denn in den Experimenten Langendorff's, in denen der ganze Blutkreislauf des Coronarsystems zum Stillstand gebracht wurde, werden sich auch die Stoffwechselprodukte anhäufen, und sollte dann hierbei die Anhäufung der Stoffwechselprodukte in den Hauptstämmen des His'schen Bündels nicht Kammerflimmern bewirken, und zwar falls nur ein oder mehr Äste der Kranzarterien abgesperrt sind? Oder müßten wir annehmen, daß Kammerflimmern wohl entstehen werde, wenn die Hauptstämme des His'schen Bündels fast ganz anämisch wären und nicht, wenn sie völlig anämisch gemacht wurden? In jedem Falle geht aus der Mitteilung Hering's nicht hervor, warum in diesen beiden Fällen solch ein verschiedenes Resultat erreicht wurde.

Wenn wir nun die vorstehend kurz zusammengefaßten Data näher zu erklären suchen wollen, dann müssen wir erst das Wesen und die Ursache des Kammerflimmerns ins Auge fassen und zugleich die Bedingungen, unter denen es entsteht, mit anderen Worten: die Disposition der Kammer für das Entstehen des Flimmerns. Diese drei Punkte müssen wir erst näher erläutern. Das Wesen und die Ursache des Flimmerns habe ich in meinen früheren Arbeiten ausführlich behandelt (13), so daß ich hier mit einigen kurzen Bemerkungen mich begnügen kann. Während des Flimmerns einer Herzabteilung pflanzt sich die Erregungswelle ruckweise fort und legt somit den Umlauf in Etappen zurück.

Diese Umläufe wiederholen sich stets wieder, so daß das Flimmern aus einer Aneinanderreihung fraktionierter Systolen besteht. Auch über die Ursache des Flimmerns sind unsere Kenntnisse bereichert worden. Wenn nämlich unter bestimmten Verhältnissen ein Sinusimpuls die Kammer direkt nach Ablauf des Refraktärstadiums erreicht, kann Kammerflimmern entstehen. Wenn das Refraktärstadium der Kammer nicht besonders stark verlängert ist, dann kann ein Sinusimpuls die Kammer leicht direkt nach Ablauf desselben erreichen während einer Beschleunigung der Herztätigkeit. So entsteht übrigens beim Menschen das Vorhofflimmern oft in Anschluß an eine Beschleunigung der Sinusimpulse (starke körperliche oder geistige Anstrengung). Doch diese Beschleunigung ist nicht immer nötig. Wenn nämlich die Dauer des Refraktärstadiums besonders groß ist und sich der Dauer einer Sinusperiode nähert, erreicht auch ohne eine Beschleunigung ein rhythmischer Sinusimpuls die Kammer direkt nach Ablauf des Refraktärstadiums. Es ist selbstverständlich, daß es auch möglich ist, daß das Flimmern infolge der Bildung eines heterotopen Herzreizes entstehen kann. Wenn das Flimmern aber auf eine dieser Weisen entsteht, dann muß zuvor der metabole Zustand des Kammer- oder Vorhofmuskels verschlechtert sein. Bei einem anatomisch und physiologisch normalen Vorhof- oder Kammermuskel entsteht niemals Flimmern. So kann der Vorhofmuskel durch Überanstrengung physiologisch anormal werden infolge von Mitralstenose oder auch infolge von stets wiederholter oder fortdauernder Beschleunigung. In diesen Fällen ist die Überanstrengung die Ursache der physiologischen Anormalität.

Das Flimmern einer Herzabteilung kann deshalb nur entstehen, wenn in dieser Herzabteilung hierfür eine gewisse Disposition vorhanden ist. Beim Menschen entsteht diese Disposition dadurch, daß der metabole Zustand infolge von Degeneration des Herzmuskels, Arteriosklerose der Coronargefäße oder Überanstrengung verschlechtert ist. Jedoch muß auch im Experiment erst diese Disposition vorhanden sein, ehe wir Flimmern erzeugen können. In meinen Experimenten entstand nämlich nur dann nach einem Induktionsreiz sofort nach Ablauf des Refraktärstadiums Flimmern, wenn zuvor der metabole Zustand verschlechtert war. Wenn ich das Froschherz entblutet hatte,

konnte ich in einem bestimmten Stadium nach der Entblutung das Flimmern der Kammer durch einen Induktionsreiz auslösen. In diesem selben Stadium nach der Entblutung entstand auch oft Kammeralternans. Wenn, wenigstens in meinen Versuchen, nach der Entblutung Kammeralternans auftrat, dann erkannte ich hieran, daß das Stadium erreicht war, in welchem durch einen Induktionsreiz Kammerflimmern erzeugt werden konnte. In diesem Stadium nach der Entblutung ist die Dauer des Refraktärstadiums der Kammer verlängert und zwar für den einen Teil (nämlich meistens die Spitze) mehr als für den anderen. Dieser sog. fraktionierte Zustand bedingt die Disposition zum Flimmern (und zugleich zu Alternans: siehe hierfür Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin Bd. 32, S. 104). Wenn dieser fraktionierte Zustand vorhanden ist, dann kann die Erregung in Etappen zirkulieren (siehe hierfür auch Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin Bd. 32, S. 104).

Nach dieser kurzen Auseinandersetzung des Wesens und der Ursache des Flimmerns, sowie der Disposition zu demselben kehren wir wieder zu den Experimenten über das Sperren der Kranzarterienäste zurück. Da bis jetzt jede Erklärung hierfür gescheitert ist, glaube ich im Lichte meiner Untersuchungen nunmehr hierfür eine deutliche Erklärung geben zu können. Nach meiner Ansicht entsteht bei diesen Experimenten das Flimmern nicht, weil ein bestimmter Teil, und zwar das His'sche Bündel ischämisch gemacht wird, wie Hering glaubte, sondern weil ein **willkürlicher** Teil ischämisch gemacht wird, wenn wenigstens dieser Teil nur groß genug ist. Dann entsteht in der Kammer ein fraktionierter Zustand, indem die Dauer des Refraktärstadiums des ischämischen Teiles länger wird als diejenige des Restes der Kammer. Auch ist für das Entstehen des Flimmerns in diesen Experimenten ein günstiger Umstand, daß die Arterien des Herzens anastomosieren. Denn jetzt wird ja der betreffende Teil der Kammer **nicht ganz blutlos.** Dadurch verschlechtert sich der metabole Zustand langsam, so daß das Stadium, in welchem Flimmern auftreten kann, längere Zeit anhält und also mehr Aussicht für das Erscheinen von Flimmern besteht. Denn die Disposition allein ist für das Entstehen nicht ausreichend; es muß auch noch ein Impuls die Kammer direkt nach Ablauf des Refraktärstadiums erreichen oder wenigstens in einem heterotopen Punkt im richtigen Moment ein Reiz entstehen. Wäre das be-

treffende Kammergebiet völlig anämisiert, dann würde sehr bald hierfür der Augenblick angebrochen sein, in welchem dieser Teil der Kammer nicht mehr kontrahierte und er nicht mehr die Erregung fortleiten könnte. Für das Entstehen von Flimmern wäre dann nicht viel Gelegenheit, und falls es entstehen sollte, dann würde es infolge der teilweisen Asystolie kurz dauern. Wir können nun auch verstehen, warum bei einem nach Langendorff'scher Methode überlebenden Säugerherzen kein Flimmern entsteht nach dem Zumstillstandbringen der ganzen Zirkulation durch die Kranzarterien, und warum dadurch ein bestehendes Flimmern sogar aufgehoben werden kann. Wenn man nämlich die ganze Zirkulation durch die Coronargefäße zum Stillstand bringt, dann wird schnell der metabole Zustand der ganzen Kammer schlechter. Dann entsteht also auch kein fraktionierter Zustand in der Kammer wie bei dem Sperren eines Astes. Und wenn Kammerflimmern vorhanden ist, wird dadurch der fraktionierte Zustand aufgehoben.

Daß ein bestehendes Kammerflimmern dadurch aufgehoben werden kann, ist nun auch begreiflich. Denn dann wird ja der metabole Zustand des Kammermuskels infolge der völligen Anämie noch schlechter, die Dauer des Refraktärstadiums der Kammer nimmt noch mehr zu, mit der Folge, daß die ruckweise zirkulierende Kontraktionswelle sich an ihrem eigenen Refraktärstadium bricht. Danach tritt die postundulatorische Pause ein und die ryhthmischen Pulsationen fangen wieder an. Wenn dann die Durchströmung wieder eingeschaltet wird, kann sich die Kammer wieder ganz erholen und klopfen bleiben. Es ist klar, daß es nur in einem Teile der Experimente gelingen wird, das Flimmern aufzuheben und die Pulsationen zurückzuerhalten. Denn für die Wiederkehr der Pulsationen muß sich in der postundulatorischen Pause der Kammermuskel wieder soweit erholen, daß die Pulsationen wieder anfangen können.[1])

## IV. Schlußbetrachtungen.

Wir haben im Vorstehenden gesehen, daß in den Experimenten Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's ein fraktionierter Zustand in den Kammern vorhanden ist und daß auf diesem Boden das Flimmern entsteht. Wir finden hier also eine überraschende

1) Siehe hierüber auch: Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1922, II, S. 2792 und S. de Boer: Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. Münchener Verlag von J. F. Bergmann 1923 und Ergebnisse der Physiologie XXI. Band, Abt. I, S. 138, 1923, mit einem ausführlichen Literaturverzeichnis über Flimmern.

Übereinstimmung mit dem Zustande der Froschherzen, bei denen ich mittels eines Induktionsreizes Kammerflimmern erzeugen konnte. Indessen erweist sich die Übereinstimmung zwischen beiden Experimenten als noch vollkommener. In den Experimenten Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's entsteht nämlich das Flimmern der Kammern nicht gleich nach dem Verschluß der Kranzarterien, sondern erst kürzere oder längere Zeit danach. (Hierdurch wird die Hypothese der Nebenverwundung als Ursache des Kammerflimmerns, die von Tigerstedt und Langendorff aufgestellt wurde, widerlegt, wie übrigens auch Hering schon bemerkte.) Nach ihrer Ansicht müssen sich erst genügend Stoffwechselprodukte anhäufen, und dann kann das Kammerflimmern entstehen. Nach den von mir ausgeführten Untersuchungen über das Flimmern möchte ich mich somit folgendermaßen ausdrücken: Nach dem Verschluß der Kranzarterien muß erst der metabole Zustand der Kammern bis zu einem bestimmten Grade verschlechtert sein, ehe Kammerflimmern entsteht. Zu einem gleichen Schlusse bin ich auf Grund meiner beim entbluteten Froschherzen ausgeführten Untersuchungen gelangt. Erst mußte nämlich nach dem Entbluten eine gewisse Zeit verlaufen sein, bevor ich mittels eines sofort nach Ablauf des Refraktärstadiums verabfolgten Induktionsreizes Kammerflimmern auslösen konnte. Ich vermochte also bei meinen entbluteten Froschherzen erst dann durch einen Induktionsreiz Kammerflimmern hervorzurufen, wenn der metabole Zustand der Kammer bis zu einem bestimmten Grade verschlechtert war. In dieser Hinsicht besteht also auch eine überraschende Übereinstimmung mit den Experimenten Cohnheim's und v. Schultheß-Rechberg's.

Es erhebt sich nun die Frage, ob ein Teil der Fälle plötzlichen Herztodes als eine Folge des Verschlusses einer Kranzarterie oder eines Astes derselben mit dadurch herbeigeführtem Kammerflimmern erklärt werden kann. Bezüglich dieser Frage kann vielleicht die pathologisch-anatomische Literatur mehr Licht verschaffen. Bei dem Studium derselben zeigte sich mir, daß die Kranzarterien beim Menschen ebenso wie bei den übrigen Säugern Anastomosen bilden. So wiesen Toldt (14) und Langer (15) nach, daß die Kranzarterien durch mehrere schon mit dem unbewaffneten Auge wahrnehmbare Äste, die quer über die Vorderfläche des Herzens verlaufen, miteinander verbunden sind; außer durch diese Anastomosen kommunizieren die Coronargefäße nach Langer's Ansicht auch noch mittels der Vasa vasorum der Aorta

und Pulmonalis mit den Gefäßen des Perikardiums und außerdem können sie auch noch von den Verästelungen der Bronchial- und Diaphragmagefäße Blut erhalten.

Das Sperren einer Kranzarterie oder eines ihrer Äste ergibt für das dadurch vaskularisierte Muskelgebiet nicht stets dasselbe Resultat; bald zeigt das betreffende Gebiet überhaupt keine Abweichungen, bald wieder entstehen starke anämische Nekrosen. So sah Galli (16) bei einem Patienten mit schwerer Arteriosklerose der Aorta ascendens einen völligen Verschluß des Einganges der rechten Coronaria, ohne daß das Myokardium des rechten Ventrikels eine Veränderung aufwies. „Als er dann gefärbtes Wachs in die linke Kranzarterie injizierte, konnte er eine kleine, sich vom Stamme der linken Coronaria abzweigende und um die Pulmonalis herumlaufende Arterie konstatieren, die sich mit einem Zweige der rechten Coronaria verband. „Hierdurch wurde das Intaktbleiben des Muskels der rechten Kammer erklärbar.

Chiari (17) machte die Sektion bei einem Nephritiker von 32 Jahren, der plötzlich gestorben war. Die rechte Kranzarterie war durch einen Thrombus verstopft. Die Muskulatur in diesem Gebiete wies haselnußgroße myomalacische Herde auf; in der linken Kranzarterie fand sich ein Embolus. Der Tod war also durch Verstopfung der beiden Kranzarterien verursacht worden. Offenbar waren hier auch Anastomosen vorhanden; sonst wäre doch das Gebiet der rechten Kranzarterie völlig nekrotisch geworden und nicht herdförmig verändert.

Auch sind einige Fälle beschrieben, bei denen durante vita einer der Äste einer Kranzarterie gesperrt war. Dies hatte für das vaskularisierte Gebiet nicht immer dieselbe Folge. So sperrte Pagenstecher (18) bei einem Patienten mit Herzverwundung den Ramus descendens der linken Coronaria ab. Der Patient starb 5 Tage danach. Die betreffende Muskulatur war völlig normal. Ein ganz anderes Ergebnis erhielt Fraenkel (19). Dieser sperrte ebenfalls einen Ast der linken Kranzarterie ab und fand drei Tage danach schwere anämische Nekrosen in dem betreffenden Gebiet.

Es ist ohne weiteres klar, daß Sperrung der beiden Kranzarterien den plötzlichen Herztod herbeiführt. Nach Jores (20) kommt dies indessen selten vor. Er bemerkt gleichzeitig, daß der plötzliche Herztod auch nach Sperrung einer Kranzarterie eintreten kann. Und er fügt hinzu: „Es ist aber hierbei zu bedenken, daß dieser Verschluß einer Coronararterie streng genommen nicht

zur ausreichenden Erklärung des Todes genügt. Denn es bestehen zwischen den Versorgungsgebieten der beiden Coronararterien offenbar Anastomosen."

Jores weist auch noch darauf hin, daß Verengerung der Kranzarterien durch Sklerose hinreichende Ursache ist für den plötzlichen Herztod. So fand er bei Sklerose der Aorta die Ursprungsstelle der Kranzarterien verengert. Doch nicht nur Verengerung beider Kranzarterien kann den plötzlichen Herztod bewirken, sondern hierzu genügt auch die starke Verengerung einer Kranzarterie. Jores erinnert dann daran, daß der plötzliche Herztod auf Grund von Verengerung der Kranzarterien oft in Anschluß an einen stenokardischen Anfall eintritt. Da nach der Auffassung Jores' besonders auch Verengerung einer Kranzarterie schwerlich den Herztod herbeiführen kann, stellt er die folgende Hypothese auf: „Wichtig für die Beurteilung der Coronararterienerkrankungen als Todesursache scheint mir der Umstand zu sein, daß wahrscheinlich bei der Auslösung des stenokardischen Anfalles außer der rein mechanischen Verlegung der Gefäße funktionelle Störungen wie Krampf der kleinen Arterien hinzukommt. Diese resp. die hierdurch verursachte Ernährungsstörung des Herzmuskels kommt für den Tod in Betracht. Daher darf man unter Umständen auch bei weniger hohen Graden der genannten anatomischen Veränderungen der Kranzarterien den Herztod nicht ausschließen."

Es erhebt sich nun die Frage, warum bald einmal nach dem Verschluß einer der Kranzarterien das betreffende Kammermuskelgebiet keine Abweichungen aufweist und bald wieder ganz nekrotisch wird, warum dieser Prozeß bald den plötzlichen Tod zur Folge hat, selbst wenn der Verschluß noch nicht einmal vollkommen ist, und bald wieder ohne Störung ertragen wird. Hierauf hat Thorel (21) die Antwort gegeben. Dieser ist der Meinung, daß die Fälle, in denen nach plötzlicher Sperrung der kollaterale Blutkreislauf genügt, den Herzmuskel normal zu erhalten, in der Minderheit sind. Meistens entsteht dadurch myomalacische Erweichung: „Inwieweit im Einzelfalle ein kollateraler Ausgleich ermöglicht wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Im wesentlichen wird die Zahl und Größe der Anastomosen, ihre anatomische Beschaffenheit, die Schnelligkeit ihres funktionellen Eingreifens und die Herzkraft bestimmend sein; ist die Herzkraft schwach, dann wird wegen der ungnügenden Eröffnung der Kollateralen ein weit größerer Infarkt entstehen als wenn das Herz sich noch im Vollbesitz seiner Kraft befindet und mit genügendem Druck das Blut in die Kapillaren

des verschlossenen Gefäßgebietes hineingetrieben werden kann." Dieser Darlegung Thorel's stimme ich gerne zu.

Noch ein Punkt bedarf hier näherer Erläuterung. In den letzten Jahren wird allgemein angenommen, daß der plötzliche Herztod durch Kammerflimmern verursacht wird. Wenn der plötzliche Herztod vorkommt und bei der Sektion in den Kammern ein sog. fraktionierter Zustand besteht, z. B. dadurch, daß eine der Coronararterien verengert oder abgeschlossen ist oder dadurch, daß ein Teil der Kammerwand mehr Degenerationsherde aufweist als ein anderer Teil, dann kann ich mich sehr gut der Ansicht anschließen, daß der Tod eingetreten ist infolge Kammerflimmerns.

Infolge des Umstandes, daß dann ein fraktionierter Zustand in der Kammer besteht und also das Refraktärstadium eines Teiles der Kammer länger dauert als das eines anderen Teiles, wird bei einer Beschleunigung der Sinusimpulse in einem gegebenen Augenblick ein Impuls bei seiner Ankunft in den Kammern einen Teil derselben noch refraktär finden. Dann verbreitet sich daher dieser Impuls über den anderen Teil der Kammer und erst später über deren Rest. So wird denn der Weg durch den ganzen Kammermuskel in 2 Etappen zurückgelegt. Wenn somit ein fraktionierter Zustand in den Kammern besteht, erreicht also bei einer Beschleunigung der Sinusimpulse schließlich ein Impuls die Kammer nicht längs allen Verästelungen des His'schen Bündels, sondern in einem mehr oder weniger zirkumskripten Punkte (siehe hierüber auch Klin. Wochenschr. I. Jahrg., Nr. 6).

Wenn jedoch beide Coronararterien verstopft sind, wie in den von Oestreich (22) und Chiari beschriebenen Fällen, dann stehen wir vor einem ganz anderen Falle. Der plötzliche Herztod ist dann eine Folge von Blutleere der Kammern, in denen also kein fraktionierter Zustand vorhanden zu sein braucht. Wir haben dann mit einem analogen Falle zu tun wie bei den Experimenten Tigerstedt's und Langendorff's. Diese beiden Untersucher machten die Kammern von Säugerherzen blutlos und sahen dann kein Kammerflimmern entstehen. Meines Erachtens ist es denn auch wohl sehr wahrscheinlich, daß der plötzliche Herztod beim Menschen in denjenigen Fällen, wo die beiden Kranzarterien abgeschlossen sind, nicht eine Folge von Kammerflimmern ist. Der plötzliche Herztod entsteht hier dadurch, daß die Kammern infolge der Blutleere nicht mehr pulsieren und sogar nicht mehr flimmern können. (Langendorff hat ja das Flimmern dadurch beendigt, daß er die Coronarzirkulation ganz zum Stillstand brachte.)

Nach dem Vorangehenden ist es deutlich, daß Verschließen oder Verengern einer Kranzarterie beim Menschen ohne weiteres Kammerflimmern auslösen kann. Es ist daher nicht nötig, in diesen Fällen plötzlichen Herztodes, wie Jores dies tut, die Hypothese zu akzeptieren, daß der Herztod in diesen Fällen entstehen kann, weil außerdem ein Krampf der kleinen Arterien vorhanden sein soll. Jores geht hierbei von der Annahme aus, daß der ganze Kammermuskel für das Entstehen des Herztodes soviel wie möglich anämisch sein muß. Wie oben von mir dargelegt wurde, ist dieser Gedankengang nicht richtig.

## Zusammenfassung.

1. Nicht durch Ischämie eines bestimmten Teiles des Herzens (nämlich der Hauptstämme des His'schen Bündels, wie Hering meint) sondern durch Ischämie eines willkürlichen Teiles des Kammermuskels kann Kammerflimmern entstehen.

2. Infolge von Ischämie eines Teiles des Kammermuskels ist die Kammer zum Flimmern disponiert. Diese Disposition ist vorhanden infolge des fraktionierten Zustandes der Kammern. Dieser fraktionierte Zustand entsteht dadurch, daß ein Teil der Kammer (deren Arterienast abgesperrt ist) ein Refraktärstadium von längerer Dauer hat als der übrigbleibende Teil.

3. Infolge lokaler Ischämie (und nicht von völliger Anämie) ist die Aussicht für das Entstehen von Kammerflimmern darum zugleich größer, weil dann der metabole Zustand des betreffenden Gebietes langsam schlechter wird und daher das Stadium, in welchem das Flimmern entstehen kann, länger bestehen bleibt. Wäre das betreffende Gebiet völlig anämisch, dann würde bald der Zustand erreicht sein, in welchem dieser Teil nicht mehr kontrahieren und nicht mehr die Erregung fortleiten kann. Dann würde also das Flimmern nicht mehr entstehen können.

4. In der Klinik kann Kammerflimmern entstehen, wenn eine Coronararterie durch Thrombose oder Embolie verstopft ist oder auch, wenn eine Arterie verengert ist. Es kann also entstehen bei Verengerung oder Verstopfung eines Arterienastes, wenn dieser wenigstens nur groß genug ist. Der hierdurch entstandene fraktionierte Zustand der Kammer ist dann eine hinreichende Erklärung für das Entstehen des Flimmerns. Es ist überflüssig und sogar unrichtig, wie Jores meint, in diesen Fällen zugleich eine Vasokonstriktion der Arteriae coronariae anzunehmen.

5. Wenn beide Arteriae coronariae cordis abgeschlossen sind, wie in den Fällen Oestreich und Chiari, dann entsteht der plötzliche Herztod nicht durch Kammerflimmern. Denn von Langendorff und Tigerstedt wurde experimentell nachgewiesen, daß totale Anämie der Kammer nicht Kammerflimmern hervorruft, sondern dieses sogar aufhebt.

## Literatur.

1. Erichson, J. E., On the influence of the coronary circulation on the action of the heart. The London Medical Gazette 2, 561, 1842. — 2. Cohnheim, J. u. A. v. Schultheß-Rechberg, Über die Folgen der Kranzarterienverschließung für das Herz. Virchow's Arch. 85, 503, 1881. — 3. v. Frey, M., Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1891, S. 277. — 4. Tigerstedt, R. Skandinav. Arch. f. Physiologie Bd. 5, S. 71, 1893. — 5. Langendorff, O., Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflüger's Arch. Bd. 61, S. 291. — 6. Magnus, R., Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 47, 200, 1902. — 7 Porter, W. T., Der Verschluß der Coronararterien ohne mechanische Verletzung und Weiteres über den Verschluß der Coronararterien. Zentralbl. f. Physiol. Bd. IX, S. 481 und 641, 1896. — 8. Hering, H. E., Über die Koeffizienten, die im Verein mit Koronararterienverschluß Herzkammerflimmern bewirken. Pflüger's Arch. 163, 1, 1916. — 9. Jamin u. Merkel, Die Coronararterien des menschlichen Herzens. Jena 1907. — 10. Spalteholz, W., Die Coronararterien des Herzens. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 13. Tag, Leipzig 1909. — 11. v. Frey, M., Die Folgen der Verschließung von Kranzarterien. Zeitschr. f. klin. Med. 25, 158, 1894. — 12. Kahn, R. H., Zur Frage nach der Wirkung des Verschlusses der Koronararterien des Herzens. Pflüger's Arch. 163, 506, 1916. — 13. Vollständige Literaturangabe in S. de Boer. Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. Münchener Verlag von J. F. Bergmann, und: Ergebnisse der Physiologie XXI. Band, Abt. I. — 14. Toldt, zitiert nach G. Galli (16). — 15. Langer, L., Die Anastomosen der Coronararterien. Berichte der K. Akad. d. Wissensch. Wien 1880. — 16. Galli, G., Über anastomotische Zirkulation des Herzens. Münchener med. Wochenschr. 1903, Nr. 6/7. — 17. Chiari, H, Thrombotische Verstopfung der rechten und embolische Verstopfung des Hauptstammes der linken Coronararterie des Herzens bei einem 32jährigen Manne. Prager med. Wochenschr. 1897. — 18. Pagenstecher, Weiterer Beitrag zur Herzchirurgie. Die Unterbindung der verletzten Arteria coronaria. Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 4. — 19. Fraenkel, E., Über traumatischen Kranzarterienverschluß. Münchener med. Wochenschr. 1904, S. 1272. — 20. Jores, L., Die Feststellung der Todesursache bei Erkrankungen der Zirkulationsorgane und des hämatopoetischen Apparates. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse XIII², 1909, S. 17. — 21. Thorel, Ch., Pathologie der Kreislauforgane. Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse XVII², 1913, S. 458. — 22. Oestreich, Plötzlicher Tod durch Verstopfung beider Kranzarterien. Deutsche med. Wochenschr. 1896.

# Die thyreosexuelle Insufficienz, eine besondere Form der multiplen Blutdrüsensklerose.

Von

Prof. Dr. **L. Borchardt**, Königsberg,

Das Krankheitsbild, das Claude und Gougerot 1907 zuerst als pluriglanduläre Insufficienz beschrieben, ist scharf umgrenzt. Es läßt sich — nach den erkrankten Blutdrüsen — als thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenale Insufficienz bezeichnen. Die Mitbeteiligung der Epithelkörperchen ist inkonstant und unwesentlich, die Insufficienz der Schilddrüse, Keimdrüsen, Hypophyse und Nebennieren aber ganz regelmäßig und charakteristisch. Diese Blutdrüsenschwäche ist anatomisch in der Mehrzahl der Fälle durch Atrophie und Sklerose der erkrankten Blutdrüsen charakterisiert; Falta bezeichnet das Krankheitsbild daher als multiple Blutdrüsensklerose. Die letztere sieht Wiesel wieder als Teilerscheinung einer allgemeinen Bindegewebsdiathese an, die sich nicht selten auch auf andere Drüsen, vor allem Leber, Nieren, Pankreas usw. ausdehnen kann; Wiesel spricht daher von einer Bindegewebsdiathese mehrerer Blutdrüsen.

Durch das Bestreben neuerer, insbes. französischer Autoren, zahlreiche Krankheitsbilder, die man bisher auf die Erkrankung einer Blutdrüse zurückführte, der pluriglandulären Insufficienz unterzuordnen, droht die Einheitlichkeit des Krankheitsbildes wieder verloren zu gehen. Die Erkenntnis, daß bei Myxödem, Addison'scher Krankheit, hypophysärer Kachexie usw. in der Regel eine Miterkrankung anderer Blutdrüsen anatomisch, oft auch klinisch nachweisbar ist, führte zu der Neigung auch diese festumschriebenen Krankheitsbilder in das der pluriglandulären Insufficienz aufgehen zu lassen. Brugsch[1]) klagt daher mit Recht: „Der Topf für die

1) Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. 1. Bd., 1919, S. 1009.

pluriglanduläre Blutdrüseninsufficienz ist sehr groß; man kann in ihn vieles hineinbringen."

Will man verhindern, daß der Begriff der pluriglandulären Insufficienz ein ganz nebelhafter wird, so muß man von diesem Krankheitsbilde zunächst alle Fälle abtrennen, bei denen sich Zeichen von Funktionssteigerung einzelner Blutdrüsen nachweisen lassen. Der Begriff der pluriglandulären Erkrankung und der pluriglandulären Insufficienz darf nicht identifiziert werden. Pluriglanduläre Insufficienz ist der engere Begriff.

Brugsch hebt mit Recht hervor, daß zur pluriglandulären Insufficienz außer der multiplen Blutdrüsensklerose auch andere Fälle gehören, die lediglich durch funktionelle Schwäche mehrerer Blutdrüsen ausgezeichnet sind. Aber auch die multiple Blutdrüsensklerose läßt sich noch in verschiedene Formen auflösen.

Biedl hat die Unterschiede der einzelnen Formen durch Benennung nach den erkrankten Blutdrüsen zu charakterisieren gesucht: er spricht von thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenalem, thyreo-suprarenalem Syndrom usw. Eine Durchsicht der Literatur lehrt aber, daß eine solche Mannigfaltigkeit der Formen, wie sie Biedl anzunehmen scheint, doch wohl nicht vorkommt.

Über Fälle mit Ausfallserscheinungen an drei Blutdrüsen herrscht noch keine Klarheit. Sie sind seltner als meist angenommen wird. Ich habe in der Literatur nicht einen autoptisch sichergestellten Fall finden können, in dem 3 Blutdrüsen verändert, die 4. aber intakt gefunden wurde. Einige klinische Fälle sind allerdings beschrieben. Ihnen kann aber eine Beweiskraft nicht beigemessen werden, da die Insufficienz der 4. Blutdrüse bei Insufficienz der anderen leicht übersehen werden kann. Leider fehlt in einem von Ponfick sehr eingehend anatomisch untersuchten Fall von multipler Blutdrüsensklerose eine Angabe über die Keimdrüsen. Daraus auf Intaktheit der Keimdrüsen zu schließen, scheint mir aber nicht berechtigt.

Fälle von biglandulärer Insufficienz sind nicht so selten. Sie gehen aber meist unter anderem Namen. Hierher sind die Dystrophia adiposogenitalis, die hypophysäre Kachexie, die Komplikationen der Addison'schen Krankheit mit Keimdrüseninsufficienz zu rechnen. Diese Erkrankungen werden auf primäre uniglanduläre Schädigungen (Hypophyse, Nebennieren) zurückgeführt, die durch Wechselwirkung Keimdrüseninsufficienz im Gefolge haben.

Unter den als multiple Blutdrüsensklerose beschriebenen Krankheitsbildern, bei denen einzelne der sonst mitbetroffenen Blutdrüsen intakt geblieben sind, finden sich fast stets (vielleicht sogar ausnahmslos) die Erscheinungen gleichzeitiger Unterfunktion von Keimdrüsen und Schilddrüse, insbesondere beim weiblichen Geschlecht. Diese Erscheinungen sollen im folgenden als thyreosexuelle Insufficienz näher geschildert werden.

Ich habe in der Literatur keinen Fall von multipler Blutdrüsenklerose gefunden, in dem die Symptome der thyreosexuellen Insufficienz fehlten. Diese darf daher als die Basis der multiplen Blutdrüsensklerose angesehen werden, auf der sich die weiteren Symptome aufbauen. Die Frage ob es berechtigt ist, die thyreosexuelle Insufficienz in jedem Falle der multiplen Blutdrüsensklerose unterzuordnen, soll erst später besprochen werden. Sie ist — wie vorweggenommen werden soll — z. Z. noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Über leichteste Formen des Pubertätshypothyreoidismus berichtet Noorden [1]) nach einer mündlichen Mitteilung Tandler's, der oftmals Knaben beobachtete, die vor Erlangung der Reife viel Fett ansetzen, die den charakteristischen queren Fettwulst über der Symphyse und eine auffallend weiche, an den femininen Typus erinnernde Haut bekommen. „Dies gleicht sich in späteren Jahren meist wieder aus, und die jungen Leuten erlangen eine vollkommen normale Entwicklung. Die vorübergehende Entwicklungsstörung ist von mangelhafter Veranlagung oder Funktion der Zwischensubstanz des Hodens abhängig. Der Fettansatz wird wahrscheinlich durch eine Abschwächung der Schilddrüsenfunktion veranlaßt, d. h. die mangelhafte Funktion der Zwischensubstanz löst Hypothyreoidismus aus."

Gleichzeitig schildert Noorden ein neues Krankheitsbild beim weiblichen Geschlecht im Pupertätsalter: „Junge Mädchen, bis dahin von blühender Gesundheit, verloren, nachdem die Menstruation einige Monate oder Jahre vollkommen normal verlaufen war, plötzlich die Periode. Es ist wohl mehr als ein Zufall, daß dies in allen Fällen im Anschluß an eine akute Infektionskrankheit erfolgte (Masern, Scharlach, Pneumonie, Typhus). Bald darauf kam es zu starker Abmagerung, der Appetit lag meist schwer darnieder. An der Schilddrüse wurden keine Veränderungen bemerkbar... Die Patientinnen bekamen bald ein gealtertes Aussehen, die Gesichtszüge

1) Med. Klinik 1910, S. 1.

wurden wie die einer alten Jungfer. In jedem dieser Fälle entwickelten sich weiterhin innerhalb der nächsten Monate oder Jahre trophische Störungen der Haut, Glossyfinger und bei 3 Patientinnen Sklerodermie.... Bei einem der jungen Mädchen (20 Jahre alt, deutlich ausgesprochene Sklerodermie an Brust und Armen) erhob ... v. Rosthorn noch kurz vor seinem Tode den gynäkologischen Befund; er sagte mir, das Corpus uteri sei atrophisch. ... Ich war leider in keinem der Fälle in der Lage, eine erschöpfende klinische Untersuchung auszuführen.... Doch hatten die Fälle in ihrer Entwicklung und Form etwas so charakteristisches und übereinstimmendes, daß wir in ihnen ein typisches Krankheitsbild zu erblicken haben. Man kann es vielleicht als Degeneratio genito-sclerodermica bezeichnen."

In allen diesen Fällen sind die Unterfunktionszustände von Schilddrüse und Keimdrüsen nur gering, aber sie machen doch deutliche Erscheinungen. In neuerer Zeit hat S. Hirsch einige Fälle mitgeteilt, bei denen unter dem Einfluß von Hunger und Unterernährung in den Pubertätsjahren Hemmung der Geschlechtsentwicklung eintrat, die meist mit einer Schwäche der Schilddrüsenfunktion verbunden war. Im Laufe von $^3/_4$ Jahren konnte er 12 männliche Kranke im Alter von 15 bis 20 Jahren beobachten, bei denen eine Schwäche mehrerer Blutdrüsen nachweisbar war. In einem Teil der Fälle bestanden daneben Erscheinungen von Spätrachitis.

Gelegentlich treten die Erscheinungen des Hypothyreoidismus in den Pubertätsjahren stärker in den Vordergrund, wie in den folgenden Fällen:

Beobachtung von Falta[1]) (Fall LIV): 17jähriger Jüngling. Vor 1 Jahr und jetzt wieder Tetanie. Vor 2 Monaten epileptische Anfälle. Mittelgroß, blasse Gesichtsfarbe. Haut trocken und schilfernd. Gesicht deutlich myxödematös, besonders die Augenlider. An den Handrücken leichte myxödematöse Schwellungen. Bart- und Achselhaare fehlen, ebenso Behaarung der Linea alba und Unterschenkel. An der Peniswurzel spärliche Haare. Hoden sehr klein und weich. Keine Libido, nie Erektionen oder Pollutionen. Fingernägel derb, stark gekrümmt, längsgerieft. Zähne durchweg klein und schlecht entwickelt, terrassenförmige Stufen im Schmelz. Blutdruck 65. Auch auf 200 g Traubenzucker keine Glykosurie. 54 % neutrophile Zellen. Leichte Apathie. Durch Thyreoidinmedikation verschwinden die myxödematösen Symptome, der Blutdruck steigt zur Norm an, das Blutbild wird normal. — Der Fall wurde nach 1 Jahr von Redlich untersucht. Es bestand neuerlich Tetanie, auch Epilepsie. Myxödematöse Symptome fehlten jetzt. Sekundäre Geschlechtscharaktere größtenteils entwickelt. Die Vita sexualis begann sich zu regen.

1) Die Erkrankungen der Blutdrüsen. 1917.

Beobachtung von Dupré und Pagniez:[1]) 15jähriges Mädchen. Beide Eltern Potatoren. Frühgeburt im 8. Monat nach leichtem Sturz der Mutter. Keine Krämpfe. Erste Zähne mit 2 Jahren, Eckzähne mit 3 Jahren. Lernt mit 3 Jahren laufen, mit $2\,^1/_2$ Jahren sprechen. Keuchhusten, Scharlach. Langdauernde Hautaffektion. Mit 5 Jahren Typhus. Bleibt von Anfang an in der Entwicklung zurück. Teilnahmlos. Lernt schlecht. Blöde. In den letzten 6 Mon. zweimal minime Menstruationsblutung von wenigen Tropfen, durch 2 bis 3 Mon. getrennt. Seitdem Verschlechterung der Intelligenz, dauernd im Traumzustand. — Eindruck eines 8—9jährigen Kindes. Langsame Bewegungen. Völlige Verstumpfung. Haut glatt. Myxödematöse Infiltration der Stirnhaut. Lanugohaare der vordern Brust- und Bauchgegend. Sonst außer Kopfhaar keine Behaarung. Keine Schweiße. Keine übermäßige Trockenheit der Haut. Infantile Beckenform. Infantiles Genitale. Schilddrüse nicht fühlbar. Kein Eiweiß, kein Zucker. — Schilddrüsenbehandlung führt sofort zu erheblicher Besserung der Intelligenz.

Der letzte Fall leitet zum pluriglandulären Infantilismus über, dem er insofern bereits angehört, als Zeichen von Hypothyreoidismus und Wachstumshemmung schon vor den Pubertätsjahren vorhanden waren. Besonders charakteristisch ist aber die vorübergehende Verschlimmerung dieser Erscheinungen nach dem Auftreten der ersten Regel.

Dem Pubertätstyp der thyreosexuellen Insufficienz kann man als klimakterischen Typ diejenigen Fälle gegenüberstellen, die Hertoghe als „gutartigen Hypothyreoidismus“ beschrieben hat, und deren klinische, vom Myxödem teilweise erheblich abweichende Erscheinungen durch Schilddrüsenbehandlung oft günstig beeinflußt werden (Léopold-Lévi und de Rothschild). Auf eine genaue Schilderung dieser Fälle mit ihrem wechselnden Symptomenbild (Fettsucht, geistige und körperliche Trägheit, leichte Verdickung und Plumpheit der Haut, gröbere Gesichtszüge, Anämie, Verstopfung, Neigung zu chronischem Gelenkrheumatismus, Migräne usw.) kann hier verzichtet werden, da ihre Erscheinungen hinreichend bekannt sind.

Die Unsicherheit über die Klassifizierung dieser Erscheinungen geht daraus hervor, daß sie von einem Teil der Autoren zu den klimakterischen Symptomen, von anderen zum Hypothyreoidismus gerechnet werden. Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Schilddrüsen- und Keimdrüsenfunktion sind aber derartig intime, daß es oft nicht möglich ist, die vorhandenen Symptome dieser oder jener Blutdrüse zuzuzählen. Es erscheint mir daher zweckmäßiger, diese

1) Nouv. Icon. de la salp. 15, 1902, S. 124.

Abhängigkeit auch durch die Bezeichnung thyreosexuelle Insufficienz zum Ausdruck zu bringen.

Relativ schwereren Formen der thyreosexuellen Insufficienz begegnet man bei jenem Typ, den ich als den puerperalen bezeichnen möchte. Der puerperale Typ schließt sich an schwere Entbindungen mit starken post-partum-Blutungen an und ist in schweren Fällen durch die Erscheinungen des Myxödems und der hochgradigen und endgültigen Genitalatrophie mit Menopause ausgezeichnet. Fälle dieser Art werden meist dem Myxödem zugezählt. Auch Falta (Beobachtung 12) beschreibt in seinem Lehrbuch einen typischen Fall. Weitere Fälle sind u. a. von Gouilloud, Dupré, Mme. Collard-Huard mitgeteilt worden.

Ich möchte zunächst kurz über einen eigenen Fall berichten:

41 jährige littauische Jüdin, erkrankte mit 27 Jahren im Anschluß an ihre 5. Entbindung mit starkem Blutverlust und fieberhaftem Wochenbett an den typischen Erscheinungen des Myxödems. Die Menses, die vorher regelmäßig waren, blieben seitdem gänzlich aus. Scham- und Achselhaare verschwanden vollständig. Das Haupthaar wurde schütter. Superzilien spärlich erhalten. Fehlen jeglicher Behaarung am Rumpfe. Haut trocken, verdickt. Augenlider gedunsen. Hände und Füße plump. Völliges Versiegen der Schweißabsonderung. Geistige Trägkeit. Reichliches Fettpolster. Stockigwerden der Zähne. Verkrümmte Fingernägel. Temperatur meist unter 36°. Herz o. B. Puls kaum fühlbar. Blutdruck (Riva-Rocci) 80 bis 90. Keine Glykosurie auf 200 g Traubenzucker. Blut: 78 % Hb., 430 000 Rote, 8000 Weiße, 48 % Neutrophile, 42 % kleine Lymphocyten, $^1/_2$ % große Lymphocyten, 6 % Eosinophile, $^1/_2$ % Mastzellen, 3 % mononukl. und Übergangszellen. — Hochgradige Atrophie der äußeren und besonders der inneren Genitalien. Scheide nicht verengt. Portio höchstens kirschgroß. Uterus von 4 bis 5 cm Länge, eben tastbar. Adnexe nicht fühlbar. Keine Atrophie der Brüste. — Schilddrüsenbehandlung führte zu wesentlich erhöhter geistiger Regsamkeit, aber auch zu erheblicher Abmagerung. Die übrigen Erscheinungen blieben unbeeinflußt.

Neuerdings habe ich einen weiteren Fall des puerperalen Typs bebeobachtet, der wesentlich leichtere Erscheinungen darbot:

27 jährige Kaufmannsfrau. Keine erblichen Krankheiten, insbesondere keine Fettsucht in der Familie. Erste Menses mit 15 Jahren, immer regelmäßig. Seit 5 Jahren verheiratet. Vor 4 Jahren Entbindung von einem gesunden Kinde. Sehr starker Blutverlust durch verzögerte Plazentarlösung. Seitdem ist Pat. sehr fett geworden, klagt über Atemnot, Kopfschmerzen, Ausfall der Kopfhaare, Nervosität. Menses seitdem nur etwa alle 8 Wochen, sehr spärlich, nicht schmerzhaft. Pat. nahm wiederholt vergeblich ärztliche Hilfe in Anspruch, weil sie weiteren Kindersegen erhoffte. — 79 $^1/_2$ kg. Sehr reichliches Fettpolster am ganzen Körper. Haupthaar schütter. Keine sonstigen Anomalien der Behaarung. Uterus etwas verkleinert, insbesondere kleine Portio. Adnexe

nicht zu tasten. Blutdruck nach Riva-Rocci 130. Fettherz. Schilddrüse eben tastbar, klein.

Überblickt man die verschiedenen bisher geschilderten Formen der thyreosexuellen Insuffizienz, so ist ihnen bei einer großen Mannigfaltigkeit der Krankheitsbilder die Abhängigkeit von der Keimdrüsentätigkeit gemeinsam. Es wäre aber verkehrt, daraus den Schluß zu ziehen, daß die thyreosexuelle Insuffizienz in allen Fällen von einer Störung der Keimdrüsentätigkeit ihren Ausgang nimmt. Vielmehr gibt es auch Fälle, deren Entstehung auf primäre Veränderungen seitens der Schilddrüse hindeuten. So zeigte Falta auf dem 35. Kongreß für innere Medizin 1923 in Wien eine Kranke mit Genitalatrophie, Fehlen der Scham- und Achselhaare und hypothyreoiden Symptomen, die sich im Anschluß an Erscheinungen von Hyperthyreoidismus entwickelten. — Mitunter ist es überhaupt nicht möglich festzustellen, ob die Erscheinungen von den Keimdrüsen oder von der Schilddrüse ihren Ausgang genommen haben.

Was nun die Symptomatologie anbetrifft, so zeigt sich nicht nur eine Verschiedenheit der Erscheinungen, je nachdem die Erkrankung in der Pubertät, im Puerperium oder im Klimakterium entstanden ist. Vielmehr zeigen bereits die bisher geschilderten Fälle große Unterschiede in den Erscheinungen, die vielleicht darauf hindeuten, daß die Unterfunktion der Schilddrüse sich klinisch in sehr verschiedenen Formen äußern kann. In dieser Hinsicht kann man 3 Formen unterscheiden, die natürlich wieder alle Übergänge ineinander aufweisen können.

Die schwersten Formen zeigen die typischen Erscheinungen des Myxödems, die hier nicht ausführlich geschildert zu werden brauchen. Nur die Komplikation mit Ausfall der Scham- und Achselhaare, Genitalatrophie und Menopause charakterisiert erst die Zugehörigkeit dieser Fälle zu thyreosexueller Insuffizienz.

In einer 2. Gruppe ist die Fettsucht das einzige oder wenigstens das hervorstechendste Symptom des Hypothyreoidismus. Hierher sind die von Noorden (nach Mitteilungen Tandler's) geschilderten Pupertätsfälle zu rechnen. Eine eigene Beobachtung des puerperalen Typs habe ich oben mitgeteilt. Der klimakterische Typ äußert sich besonders häufig in dieser Form. — Zu dieser Gruppe sind weiterhin Fälle zu rechnen, die andere Einzelerscheinungen des sog. gutartigen Hypothyreoidismus neben Keimdrüseninsuffizienz aufweisen (Haar- und Zahnausfall, Kopfschmerzen, Verstopfung, chron. Gelenkrheumatismus usw.).

Schließlich sprechen zahlreiche Erfahrungen dafür, daß auch die Sklerodermie als Erscheinungsform des Hypothyreoidismus auftreten kann, die sich mit Genitalatrophie zu dem Symptomenbild der thyreosexuellen Insufficienz vereinigt. Diese Erfahrungen stimmen mit den Theorien über den thyreogenen Ursprung der Sklerodermie gut überein. So läßt sich nicht nur die von Noorden bei jungen Mädchen geschilderte Dystrophia genitoscleroderma der thyreosexuellen Insufficienz unterordnen; auch beim Erwachsenen findet sich — wie Singer[1]) noch jüngst an der Hand der von ihm beobachteten Fälle von Sklerodermie betonte, die Komplikation mit Genitalatrophie nicht selten.

Nach klinischen Erfahrungen kann man also folgende Formen der thyreosexuellen Insufficienz unterscheiden: einen Pupertäts-, puerperalen, klimakterischen, thyreogenen Typ. Jeder dieser Typen kann neben Genitalatrophie die Erscheinungen des Myxödems, des gutartigen Hypothyreoidismus oder der Sklerodermie aufweisen.

Die thyreosexuelle Insufficienz kommt im Gegensatz zur thyreotestikulo-hypophyseo-suprarenalen Insufficienz fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht vor. Nur der Pubertätstyp ist auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilt. Die bevorzugte Erkrankung von Frauen hat die gleichen Gründe, wie die größere Häufigkeit der Schilddrüsenkrankheiten überhaupt beim weiblichen Geschlecht.

Einen der seltenen Fälle von thyreosexueller Insufficienz beim Manne schildert Magnus-Levy: ein 54jähriger Mann erkrankte an Myxödem, zugleich erlosch die Libido. Nach Heilung der Krankheit trat später die Libido wieder auf.

Der Verlauf ist fast immer günstig. Bei erheblichen Krankheitserscheinungen führt Schilddrüsenbehandlung meist zur Besserung. Aber auch die leichten Fälle, die unbehandelt bleiben, bessern sich meist nach einiger Zeit von selbst. In den Fällen mit vorzeitiger Menopause ist der Verlust der Konzeptionsfähigkeit allerdings endgültig. In schwereren Fällen, wie den unsrigen, können Zeichen von Hypothyreoidismus jahrelang bestehen bleiben.

Die Prognose kann also im allgemeinen als günstig angesehen werden. Allerdings dauert es jahrelang, bis die Zeichen von Hypothyreoidismus verschwunden sind; und gelegentlich trotzen die Schilddrüsensymptome auch jeder Behandlung. Die Keimdrüseninsufficienz verschwindet nur bei den Pubertätsfällen nach einigen Jahren allmählich, bei den späteren Erkrankungen bleibt sie bestehen.

1) 35. Kongreß für innere Medizin. Wien 1923.

Differentialdiagnose. Es fragt sich nun, wie die thyreosexuelle Insufficienz gegen die Schulfälle der multiplen Blutdrüsensklerose, d. h. gegen die thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenale Insufficienz, ferner gegen das Myxödem, die vom Keimdrüsenausfall allein herrührenden klimakterischen Ausfallserscheinungen, den Späteunuchoidismus und den Infantilismus abzugrenzen ist.

Von den klassischen Formen der multiplen Blutdrüsensklerose sind diese Fälle schon durch den Habitus verschieden. Sie haben meist volle runde Backen, keine Runzeln und sehen jünger aus als sie sind. Asthenie und Kachexie fehlen, natürlich auch die Haut- und Schleimhautpigmentationen. Die thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenale Insufficienz betrifft meist Männer, die thyreosexuelle Insufficienz meist Frauen. Nur der Pubertätstyp ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vertreten.

Zum Myxödem kommen alle Übergänge vor. Auch das Myxödem betrifft sehr viel häufiger das weibliche Geschlecht; es ist fast regelmäßig mit Störungen der Geschlechtsfunktionen verbunden. Diese Störungen sind aber doch zumeist anderer Art. Häufiger als Menopause finden sich Unregelmäßigkeiten der Menstruation und Menorrhagien. Auch das Verschwinden der Scham- und Achselhaare wird bei den gewöhnlichen Formen des Myxödems vermißt. Hauptsächlich ist aber der Beginn im Anschluß an schwere Unterleibsblutungen für die thyreosexuelle Insufficienz charakteristisch.

Auch zu den unkomplizierten klimakterischen Erscheinungen finden sich alle Übergänge. Die Schlüsse französischer Autoren ex juvantibus, d. h. aus dem Erfolg der Schilddrüsentherapie auf Schilddrüseninsufficienz sind nicht bindend. Eine strenge Scheidung der sog. hypothyreoiden Erscheinungen (Fettsucht, Stuhlverstopfung usw.) von den klimakterischen ist z. Z. noch nicht möglich.

Erscheinungen von Späteunuchoidismus bei Frauen sind noch nicht genügend bekannt — schon deshalb werden differentialdiagnostische Schwierigkeiten nur selten entstehen. Jedenfalls führt die vollständige Kastration auch jugendlicher Frauen in der Regel nicht zum Ausfall der Scham- und Achselhaare und myxödematösen Schwellungen der Haut. Dagegen wäre es sehr wohl möglich, daß die unter den gleichen Bedingungen auftretende Fettsucht, die zunehmende Behäbigkeit, die Abnahme der körperlichen und geistigen Frische als hypothyreoide Symptome zu deuten sind.

Am schwierigsten ist vielleicht die Unterscheidung des Puber-

tätstyps der thyreosexuellen Insufficienz vom Infantilismus, insbesondere vom hypothyreoiden. Nur das Auftreten, bzw. die Verschlimmerung hypothyreoider Erscheinungen in der Pubertätszeit sind für die Diagnose thyreosexuelle Insufficienz maßgebend. Hypothreoidismus in der Kindheit verhindert die Entwicklung der Keimdrüsenfunktion, aber er verschlimmert sich nicht in den Entwicklungsjahren. Beim dysthyreoiden Infantilismus gehen also die Erscheinungen der Keimdrüseninsufficienz von der Schilddrüse aus; bei der thyreosexuellen Insufficienz wird der Hypothyreoidismus von den Keimdrüsen ausgelöst.

Pathologische Anatomie. Wenn auch die thyreosexuelle Insufficienz nicht gerade als harmloses Leiden anzusehen ist, so sind doch Todesfälle überaus selten. Zudem sind die Sektionsbefunde vielfach nicht eingehend genug geschildert, um die Beziehungen der thyreosexuellen Insufficienz zu den Schulfällen der multiplen Blutdrüsensklerose sicherzustellen.

Beobachtung von Goldstein: 16jähriger Knabe mit Idiotie und kretinischem Habitus. Größe 112 cm. Gedunsene, z. T. derbfeste, verdickte Haut. Genitalhypoplasie. Fehlende Behaarung am Stamm. Nicht deutlich fühlbare Schilddrüse. Im Röntgenbild starkes Zurückbleiben der Ossifikation. Tod infolge Nabelbruchoperation. — Autopsie: Schilddrüse alle 3 Lappen erhalten, äußerlich und auf dem Durchschnitt o. B. Gewicht 13 $^1/_2$ g. Mikroskopische Drüsenfollikel auffallend groß und unregelmäßig. Epithel niedrig, kubisch. Lumina prall mit Kolloid gefüllt. — Starke Thymushyperplasie. — Nebennieren klein, Marksubstanz relativ etwas breit. Gewicht je 3,5 g. — Hypophyse klein, Gewicht 2 g. — Hoden sehr klein und weich, der rechte wiegt 3 g, der linke 4 g, der linke liegt im Leistenkanal, der rechte im Übergang zur Bauchhöhle. Mikroskopisch: Drüsenkanälchen sehr spärlich entwickelt, liegen in einem zellarmen, überaus reichlich entwickelten, derben Bindegewebe. Die regelmäßige Anordnung in einzelnen von Septen getrennten Abschnitten ist verwischt. Das Epithel der Kanälchen ist überall fast nur einschichtig. Die Zellen zeigen einen einfachen epithelialen Charakter, nirgends ist auch nur eine Andeutung von Spermatogenese zu sehen. Die Zwischenzellen sind in beträchtlicher Zahl vorhanden, jedoch scheint es, als wenn ihre Struktur nicht normal ist. Der Kern ist auch nicht deutlich zu erkennen. — Von dem übrigen Befund ist lediglich ein relativ hohes Hirngewicht mit mikroskopisch nachweisbaren Störungen der Lagerung der Ganglienzellen bemerkenswert.

Beobachtung von Brissaud und Bauer: 29jährige Frau. Herzfehler, Embolie, tuberkulöse Peritonitis. Erste Menses mit 15 Jahren. Partus mit 20 Jahren. Seitdem Cessatio mensium. Infantiles Aussehen. Gesicht sehr blaß, leicht gedunsen, Brüste wenig entwickelt. Haupthaar trocken und schütter. Augenbrauen spärlich. Scham- und Achselhaare fehlen gänzlich. Stimme monoton. Apathie. Kopfschmerzen. Anämie und Kachexie. — Autopsie: Thyreoidea 15 g, angeblich von normalem

Aussehen. Linksseitige Salpingitis. Eierstockentzündung. Rechtes Ovar hochgradig sklerosiert, sehr klein. Uterus wie bei einem kleinen Mädchen. Keine Bemerkung über die Hypophyse.

Beobachtung von Gandy: 33jähriger Mann. Früher Gonorrhöe. Vater zweier Kinder. Früher sehr potent. Mit 29 Jahren Polyurie, Kopfschmerzen, starke Schweiße. Nach $^1/_2$ Jahre zunehmende Apathie, Libido verschwindet, Impotenz, Gedunsenheit des Gesichts, Haarausfall. Später Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Atrophie der Genitalien. Sieht aus wie ein 18jähriger Jüngling. Blasse, subikterische Hautfarbe. Haut trocken, leicht schuppend. Barthaare sehr spärlich. Stamm und Extremitäten kahl. Skrotum und Hoden ganz klein, Hoden unempfindlich. Penis 6 bis 7 cm lang. Vollständige Impotenz. Prostata atrophisch. Fehlen der Kremasterreflexe. — Autopsie: Entzündliche Sklerose der Schilddrüse (7 g), Hoden ganz klein (8 bis 10 g). Zwischensubstanz geschwunden. Hypophyse verkleinert, in flacher verkleinerter Sella.

Diese Befunde sind noch außerordentlich dürftig. Sie zeigen aber sämtlich, daß die erkrankten Blutdrüsen — gerade wie bei der thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenalen Insufficienz — anatomisch durch Atrophie und Sklerose ausgezeichnet sind. Es scheint mir daher auf Grund der bisher vorliegenden Sektionsbefunde berechtigt, die thyreosexuelle Insufficienz als eine besondere Form der multiplen Blutdrüsensklerose anzusehen.

## Zusammenfassung.

Die thyreosexuelle Insufficienz ist ein Syndrom, das auf einer gleichzeitigen Schwäche der Schilddrüse und Keimdrüsen beruht. Ihre Entstehung zeigt weitgehende Abhängigkeit von den kritischen Zeiten der Keimdrüsentätigkeit (Pubertät, Puerperium, Klimakterium); sie kann aber auch von einer Schilddrüsenerkrankung ihren Ausgang nehmen. Wie alle funktionellen Schildrüsenkrankheiten findet sie sich bei Frauen wesentlich häufiger als bei Männern; nur der Pubertätstyp ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig zu finden. Die thyreosexuelle Insufficienz kann in verschiedenen Erscheinungsformen auftreten: in Form von Myxödem, Fettsucht, Sklerodermie usw. mit Genitalatrophie. Dadurch ist eine große Mannigfaltigkeit der Symptomenbilder bedingt. Die Prognose ist quoad vitam günstig. Nach den spärlichen vorliegenden Autopsieberichten ist die thyreosexuelle Insufficienz als eine besondere Form der multiplen Blutdrüsensklerose anzusehen, da die betroffenen Blutdrüsen — wie bei der thyreo-testikulo-hypophyseo-suprarenalen Insufficienz — große Neigung zu bindegewebiger Sklerose aufweisen.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Rostok.
(Direktor: Prof. Dr. Hans Curschmann.)

# Beitrag zur Kenntnis des diabetischen Ödems.

Von

Dr. **Walter Boenheim.**

(Mit 1 Abbildung.)

Die Frage nach der Ursache der bei Diabetikern auftretenden Ödeme ist in der Literatur mehrfach behandelt worden, ohne bisher eine einheitliche Beantwortung erfahren zu haben. Es ist ja auch von vornherein sehr wahrscheinlich, daß die Bedingungen, unter denen das diabetische Ödem aufzutreten pflegt, nicht stets dieselben sind.

Wenn man von diabetischem Ödem spricht, so versteht man darunter mit Falta eine Form der Wassersucht, deren Ursache in dem Diabetes mellitus als solchem zu suchen ist, während ein Ödem „bei" Diabetes durch die verschiedensten komplizierenden Erkrankungen, beispielsweise durch eine hinzutretende Herzschwäche oder eine sich allmählich entwickelnde Kachexie (Naunyn) zustandekommen kann.

Eine Ansicht, die in der Literatur häufig wiederkehrt, ist die, daß die Ursache des diabetischen Ödems in Einflüssen der Ernährung zu suchen, also alimentären Ursprungs sei. So hat v. Noorden während der Haferkuren, besonders bei sehr geschwächten, alten Leuten, beträchtliche Wasseransammlung in den Geweben beobachtet. v. Noorden meint, daß ein Auftreten dieses sog. „Haferödems" von einer gewissen individuellen Disposition abhängig sei, und glaubt, daß man es zu der Gruppe des von Quincke beschriebenen Hydrops toxicus rechnen könne. Funk sieht das Haferödem als Avitaminose an, die, ähnlich wie beim Hungerödem, nach einseitiger Ernährung, bzw. nach Verminderung des Nahrungseiweißes auftreten könne.

Andere Autoren bringen das diabetische Ödem mit einer gleichzeitig bestehenden Acidose in Zusammenhang. So teilte Wilhelm Ebstein einen Fall mit, in dem das Ödem durch den Zustand des Herzens nicht

erklärt werden konnte, in dem andererseits jegliche Zeichen einer Nephritis fehlten. Er spricht die Vermutung aus, die Ödeme könnten auf eine durch die Acidose hervorgerufene Gefäßnervenstörung zurückgeführt werden.

Mit größerer Bestimmtheit als Wilhelm Ebstein erklärt neuerdings Földes, die Ursache des von ihm bei Diabetes beobachteten Ödems liege in der Acidose. Sowohl spontan wie experimentell durch Sodazufuhr hervorgerufene Ödeme kämen nur bei bestehender bedeutender Acidose vor, während Fälle ohne oder mit nur unbedeutender Acidose keine Neigung zu Wasserretention hätten. Die Acidose führt seiner Ansicht nach zu einer Läsion der Nierenfunktion, infolge deren das Ausscheidungsvermögen der Nieren für Salz und Wasser abnähme. E. Reiß sieht die Ursache der Veränderungen des Wasserhaushalts bei Diabetes und der daraus resultierenden, bisweilen zu beobachtenden, rapiden Gewichtszunahmen ebenfalls in einer Nierenschädigung, dagegen lehnt er ihren Zusammenhang mit der Bildung und Ausscheidung der Acetonkörper ab. Das Fehlen einer Albuminurie beweise nichts gegen die Annahme einer funktionellen Nierenschädigung, dagegen spräche sehr für diese die häufige Kombination des Diabetes mit echter Nephritis. Auch Magnus-Levy hat den Eindruck, daß die Ursache des diabetischen Ödems in Nierenschädigungen zu suchen ist, selbst dann, wenn im Urin kein Eiweiß zu finden sei.

Falta, der dem diabetischen Ödem in seiner „Mehlfrüchtekur" ein besonderes Kapitel widmet, weil es gerade bei Verordnung von Amylaceenkost praktisches Interesse hat, verlegt im Gegensatz zu den eben erwähnten Autoren die Ursache des diabetischen Ödems in die Gewebe; und zwar meint er, daß die regulatorische Tätigkeit der Endothelien bei gleichzeitiger Überlastung mit Kochsalz und Natr. bicarb. leide und einen Durchtritt der Chloride in die Gewebsspalten gestatte. Bei salzfreier Kost führten auch große Dosen von Natr. bicarb. nicht oder nur zu geringen Ödemen, ebenso wie auch ziemlich große Mengen von Kochsalz ohne gleichzeitige Zufuhr von Natr. bicarb. nicht oder nur zu sehr geringer Ödembildung Veranlassung gäben. Während er in seiner „Mehlfrüchtekur" das diabetische Ödem auf eine Störung des Chloridstoffwechsels zurückführt, kommt er in einer neueren Arbeit zu dem Ergebnis, der wesentliche Faktor bei dem Zustandekommen des diabetischen Ödems sei das Kation Natrium. Dieses übe im Gegensatz zu dem Kation Kalium eine hydropigene Wirkung aus, gleichgültig, ob es an das Anion Chlor oder an das Anion $HCO_3$ gebunden sei. Das Natr. bicarb. wirke zwar besonders hydropigen, aber nur dadurch, daß es eine Kochsalzretention herbeiführe. Diese Auffassung Falta's stützt sich auf die eingehend mitgeteilte Beobachtung eines Falles von diabetischem Ödem. Es gelang ihm, bei salzarmer Kost mit $NaHCO_3$ ein chlorarmes Ödem hervorzurufen. Die Entwässerung dieses Ödems ging mit einer Kochsalzausscheidung einher, die hinter der Einfuhr zurückblieb, während die Entwässerung eines zur Zeit salzreicher Kost entstandenen Ödems von starker Chlorausschwemmung begleitet war. Daß ein Zusammenhang zwischen Ödembereitschaft und Acidose besteht, lehnt Falta ab, da nach seinen Beobachtungen Ödeme auch ohne Acidose eine

Zeitlang weiterbestehen könnten, wenn die Acidose durch entsprechende Diät herabgesetzt sei.

Nach diesem kurzen Überblick über den jetzigen Stand der Lehre vom diabetischen Ödem soll der von uns beobachtete Fall mitgeteilt werden, der in mehrfacher Hinsicht von Interesse für die Auffassung des diabetischen Ödems sein dürfte.

Joseph K., 25 Jahre alt, Arbeiter. Familienanamnese o. B. Früher nie ernstlich krank. Vier Wochen vor der Einlieferung, am 17. III. 22. starkes Durstgefühl, häufiges Wasserlassen, stetig zunehmende Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Die körperliche Untersuchung bei der Aufnahme in die Klinik ergab nichts Besonderes, es bestanden keinerlei Zeichen einer Herz- oder Niereninsufficienz, desgleichen fehlten Ödeme und Exantheme. Urinbefund: Farbe gelbgrün, klar; spezifisches Gewicht 1040. Albumen —; Sediment o. B. Zucker 7,2 %. Aceton +; Acetessigsäure +. Harnmenge zwischen 1500—3000 ccm bei durchschnittlicher Flüssigkeitszufuhr von 1500—1800 ccm. Körpergewicht zwischen 57 und 58 kg. Blutzucker 0,30 %. WaR —. Auf Gemüse-, Fett- und Hafertage ging der Zuckergehalt des Harns auf 0,5 % herunter, die Acidose schwand auf Natr. bicarb. Bei einer zweiten Aufnahme, die wegen Schwierigkeiten in der Innehaltung der vorgeschriebenen Diät erfolgte, ergaben sich bei der Untersuchung etwa dieselben Resultate wie bei der ersten Einlieferung. Bemerkenswert ist nur, daß dieses Mal auf therapeutische Natrongaben Ödem auftrat, das nach Fortlassen des Alkalis ebenso rasch verschwand, wie es aufgetreten war. Das Körpergewicht stieg zu dieser Zeit um 8 kg und sank dann wieder ab, ohne daß die Ausfuhr von Flüssigkeit den Gewichtsschwankungen entsprochen hätte.

Drei Monate später, im September 1922, dritte Aufnahme wegen Diätschwierigkeiten und zunehmender Schwäche. Außerdem bemerkte der Patient, daß seine Beine und sein Gesicht hin und wieder geschwollen waren. Bei der Aufnahme war der Leib etwas gespannt, das Gesicht gedunsen und die Knöchelgegend beiderseits fast bis zum Knie hinaufreichend stark geschwollen. Die Haut darüber war trocken und gespannt und hinterließ auf Druck tiefe Dellen. Die Untersuchung des Herzens ergab bei normalen Grenzen leise, reine Töne. Der Puls war regelmäßig, mäßig kräftig, Frequenz 56 Schläge in der Minute. Blutdruck 115 mm Hg. Die Nierenfunktionsprüfung durch Wasser- und Durstversuch ergab normale Werte, nach 4 Stunden war die zugeführte Flüssigkeitsmenge (1500 ccm) fast vollständig (1370 ccm) ausgeschieden, die Konzentration war gut. Urinbefund: spezifisches Gewicht 1030. Alb. —; Sediment o. B. Zucker 7,2 %; Aceton —; Acetessigsäure —. Blutzucker 0,441 %. Reststickstoff 61,6 mg. Gleichzeitig mit Abnahme des Zuckergehalts des Harns gingen die Ödeme erheblich zurück, das Körpergewicht sank von 59,5 kg auf 52,5 kg. Mit Anstieg des Zuckergehalts — wahrscheinlich durch Diätfehler bedingt — nahmen auch die Ödeme wieder zu. Die täglichen Gewichtsschwankungen betrugen 2—6 Pfund, dadurch, daß der Patient während der Nacht bedeutend

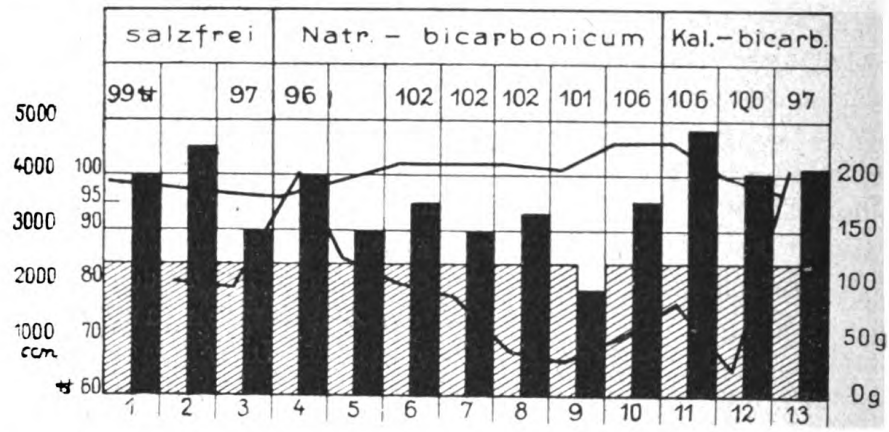
mehr Harn ausschied als am Tage. Häufig ausgeführte Serumeiweißbestimmungen (mittels des Pulfrich'schen Eintauchrefraktometers) ergaben am Morgen Werte von 5,96—6,14 %, am Abend solche, die um 0,1 bis 0,5 % höher lagen.

Wenn wir nun diesen Fall daraufhin betrachten, inwiefern er mit den aus der Literatur bekannten Fällen von diabetischem Ödem übereinstimmend, so sei zunächst festgestellt, daß jede komplizierende Beteiligung von seiten des Herzens oder der Nieren ausgeschlossen werden konnte. Es bestanden keine Zeichen einer Herzinsufficienz, die Ödeme ließen sich auch nicht durch Digitalis beeinflussen. Andererseits fehlten jegliche Zeichen einer begleitenden Nierenaffektion. Genaueste, täglich wiederholte Urinuntersuchungen sowie der Nierenfunktionsprüfungen ergaben nichts Pathologisches. Ferner ließ sich kein Zusammenhang zwischen Ernährung und Ödemen feststellen. Es kann weder von einseitiger, noch von eiweißarmer Ernährung vor der Klinikaufnahme bei dem Patienten die Rede sein. Auch hatte die Verordnung von Hafertagen absolut keinen Einfluß auf Entstehen oder Verschwinden der Ödeme, denn schon lange bevor Hafertage gegeben wurden, bestanden starke Wasseransammlungen in den Beinen und im Abdomen. Eine weitere Frage wäre die, ob sich ein Zusammenhang zwischen Acidose und Ödemen konstatieren ließ. Diese Frage kann mit Bestimmtheit verneint werden.

Denn der Patient kam mit starkem allgemeinem Ödem in die Klinik und behielt dieses längere Zeit, ohne daß die Aceton- und Acetessigsäureproben je positiv ausgefallen wären. Erst nach Wochen, als die Ödeme fast geschwunden waren, fand sich vorübergehend und nur in Spuren Aceton, während die Gerhardt'sche Probe stets negativ blieb. Positiv waren die Acidoseproben dagegen ausgefallen (bei der ersten Beobachtung des Pat.), als noch keine Ödeme zu konstatieren waren. Die Behauptung Földes', daß Fälle ohne Acidose oder mit nur unbedeutender keine Neigung zu Wasserretention hätten, muß für unseren Fall abgelehnt werden, kann also nicht allgemeine Geltung beanspruchen.

Am meisten zum Verständnis unseres Falles tragen die Untersuchungen Falta's bei, wenn sie auch nicht völlig mit unseren eigenen Beobachtungen übereinstimmen. Falta spricht in seiner „Mehlfrüchtekur" die Ansicht aus, große Dosen von Natr. bicarb. könnten bei salzfreier Kost nicht oder nur geringes Odem erzeugen. Andererseits meint er, auch große Mengen von Kochsalz bewirkten ohne gleichzeitige Zufuhr von Natr. bicarb. nicht oder nur geringes

Ödem. Der erste Satz wird durch Falta's neuere Untersuchungen widerlegt, es gelang ihm, bei salzfreier Kost durch Natr. bicarb. starke Ödeme hervorzurufen. Wie verhält sich unser Fall dazu? Der Patient bot das Bild eines starken, universellen Ödems zu einer Zeit, in der er keine Spur von Acidose hatte, also auch therapeutisch kein Natr. bicarb. erhielt; und zwar bei einer salzreichen, gemischten Kost. Es gelang sehr leicht, bei Beschränkung der Kochsalzzufuhr den Patienten nahezu ödemfrei zu machen, legte man wieder Kochsalz zu, so trat das Ödem wieder auf, folglich mußte man annehmen, daß das Kochsalz allein imstande war, zu diesen erheblichen Wasserretentionen zu führen.




In der Skizze gibt die obere Kurve das Körpergewicht wieder, die untere die ausgeschiedene Zuckermenge in g. Die hellschraffierte Säule bedeutet die Flüssigkeitseinfuhr, die dunkel schraffierte die Ausfuhr.

Um zu eruieren, ob man dem Kation Na oder dem Anion Cl den ödembildenden Einfluß zuschreiben müsse, wurde nach Entwässerung und bei kochsalzarmer Kost pro Tag 25 g Natr. bicarb. verabreicht, eine Menge, die an Natriumgehalt etwa dem in der kochsalzreichen Kost gegebenen entsprach. Schon am zweiten Tag nahm das Körpergewicht um 6 Pfund zu, an den Knöcheln trat stärkeres Ödem auf, das Gesicht wurde gedunsen. Nach 7 Natrontagen betrug die Gewichtszunahme im Ganzen 10 Pfund. Als dann schließlich anstatt Natr. bicarb. Calium bicarb. gegeben wurde, trat prompt Entwässerung ein, das Gewicht sank von 106 Pfund auf 97. Die Flüssigkeitseinfuhr betrug während dieser Zeit 2400 ccm, die Ausfuhr schwankte entsprechend dem Auftreten, bzw. dem Schwinden des Ödems zwischen 2000—5000 ccm, und zwar ließ die Ausfuhr zur Zeit des Entstehens des Ödems vom 4.—10. Tag nach

und stieg wiederum, als das Natr. bicarb. durch Calium bicarb. ersetzt wurde, an. Die Zuckermenge nahm während der Natrongaben ab und zur Zeit der Calcium bicarb.-Gaben zu.

Der aus diesem Versuch zu folgernde Schluß ist der, daß die dem NaCl und dem $NaHCO_3$ gemeinsame Komponente, nämlich das Kation Na, wahrscheinlich als die das Ödem erzeugende angesehen werden kann. Bemerkenswert ist jedoch, daß schon bei einer gewöhnlichen gemischten Kost starkes Ödem auftrat, es bedurfte also nicht der gleichzeitigen Gaben von Kochsalz und Natrium bicarbonicum.

Wenn nun also mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß das hydropigene Na-Ion bei der vorhandenen Ödembereitschaft ödemauslösend wirkt, so bleibt immer noch die Frage unbeantwortet, wodurch die Ödembereitschaft selbst bedingt ist. Bei den Beziehungen, die einerseits zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Schilddrüsenfunktion, andererseits zwischen dieser und der Wasserausscheidung (Eppinger) bestehen, wäre an eine Störung der Schilddrüsenfunktion als Ursache der Ödembildung zu denken. Aber es fehlten dem Patienten einerseits jegliche nachweisbare Zeichen einer Dys-, bzw. Hypofunktion der Schilddrüse, andererseits ließ sich durch längeres Geben von Thyreoidintabletten (Merk) keinerlei Beeinflussung des Ödems erzielen. Eine thyreogene Komponente konnte also für das diabetische Ödem, wenigstens unseres Falles, mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Welches letzten Endes die Ursache des diabetischen Ödems ist, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Manche Autoren (Reiß, Magnus-Levy) sehen die Ursache in einer durch die diabetische Polyurie bedingten Nierenschädigung, fassen also das Ödem als renal auf, während andere, wie z. B. Falta, in extrarenalen Einflüssen, in einer Veränderung des Gewebes, die Vorbedingung für die Odembereitschaft sehen. Wir möchten annehmen, daß die letztere Auffassung zutrifft. Die diabetische Polyurie führt zunächt zu einer Wasserverarmung und Austrocknung der Gewebe, die sich bei allen schweren Diabetesfällen stets nachweisen läßt. Diese Wasserverarmung der Gewebe verleiht ihnen, wie man sich ungezwungen vorstellen kann, eine gesteigerte Affinität zur Wasseraufnahme, so daß die Einfuhr hydropigener Salze wie Natriumchlorid oder Natriumbikarbonat in Mengen, die bei fehlender Odembereitschaft wirkungslos bleiben, beim Diabetes Ödeme hervorrufen kann.

## Literaturangaben.

Eppinger, Zur Pathol. u. Ther. des menschl. Ödems 1917. — Ebstein, Wilhelm, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, 1900. — Falta, Mehlfrüchtekur 1920. — Falta, Wiener Arch. f. Innere Med. V. Bd., 1923, 2. u. 3. H. — Földes, E., Wiener Arch. f Innere Med. III. Bd., 1922. — Funk, C., Die Vitamine, 1922. Verlag Bergmann. — Magnus-Lewy in Kraus und Brugsch 1919, Bd. I. — Naunyn, Der Diabetes mellitus. — v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. — Reiß, E., Ergebnisse d. Inneren Med. Bd. X, S. 595. — Reiß, E., Deutsches Arch. f. klin. Med. 96.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Königsberg.

# Vergleichende Untersuchung über „splenomegale Leberzirrhose“ und „chronische Leberatrophie“ mit „Banti“ähnlichen Krankheitsbildern.

Von

Privatdozent Dr. **G. Lepehne.**

Unter den Sammelbegriff des Morbus Banti werden vielfach Fälle eingeordnet, die sicherlich nicht in diese Kategorie gehören. Eppinger weist in seinem Buche über die hepato-lienealen Erkrankungen darauf hin, daß anscheinend in Mittel- und Nordeuropa keine echten Bantifälle vorkommen. Es handelt sich hierbei vorzugsweise um „splenomegale Zirrhosen“, die neben einem großen Milztumor Ikterus, mitunter Ascites und eine kaum verkleinerte zirrhotische Leber mit feinhöckeriger Oberfläche aufweisen. Auch wir konnten vor einiger Zeit einen solchen Fall beobachten, dachten an Morbus Banti und ließen die Splenectomie vornehmen. Die gleiche Diagnose glaubten wir bei einem klinisch ganz ähnlichen Fall stellen zu dürfen und rieten auch hier zur Milzexstirpation. Es trat jedoch kurz vor der Operation unter plötzlicher Verschlimmerung des Krankheitsbildes der Exitus ein. Die Sektion klärte diesen Fall als „chronische Leberatrophie“ auf. Es dürfte vielleicht von Interesse sein, diese beiden klinisch ähnlichen Krankheitsbilder und die so verschiedenen anatomischen Befunde einander gegenüberzustellen, zumal gerade die subakut oder chronisch verlaufenden Fälle von Leberatrophie in den letzten Jahren unser Augenmerk besonders auf sich gelenkt haben und da die Frage des Überganges von Leberatrophien in Leberzirrhosen vielfach diskutiert wurde.

Die „splenomegale Zirrhose“ betraf eine 42jährige verheiratete Frau, die bisher stets gesund gewesen war. Seit Anfang 1917 bemerkte sie eine Anschwellung des Leibes und klagte zeitweise über Schmerzen in der linken Oberbauchgegend. Seit Oktober 1917 begann

sich Gelbsucht zu zeigen. Beim ersten Aufenthalt in der Klinik im November 1917 fanden wir deutlichen Ikterus, die Milz als harten Tumor den Rippenbogen um gut handbreit überragend, die Leber einen Querfinger unterhalb des rechten Rippenrandes palpabel, hart und druckempfindlich. Im Urin kein Gallenfarbstoff aber reichlich Urobilinogen. Der Blutbefund war: Hb. 75, rote Blutkörper 4420000, weiße Blutkörper 2950, davon 71 % Polynucleäre, 21 % Lymphocyten, 4 % Eosinophile, 1 % Übergangszellen, 3 % Mononucleäre; keine Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörper. Die Wassermann'sche Reaktion war negativ. Januar 1918 fand sich eine deutliche Verkleinerung der Leber bei sonst unverändertem Krankheitsbild. Im März 1919 bestand starker Ikterus mit „Stauungsbilirubin" im Blut. Das Blutbild ergab: Hb. 67, rote Blutkörper 4870000, weiße Blutkörper 4950 mit 65 % Polynucleären, 34 % Lymphocyten, 1 % Eosinophilen.

Auf Grund des solange bestehenden großen harten Milztumors, der zuerst etwas vergrößerten, dann kleiner werdenden Leber, des Ikterus und der mehrfach festgestellten Leukopenie glaubten wir annehmen zu dürfen, daß es sich um eine „Banti'sche Krankheit" am Ende des II. Stadiums handeln könnte. Allerdings sprachen das Fehlen einer Anämie und die Stärke des Ikterus dagegen. Gegen eine hypertrophische Zirrhose schien uns die Größe des Milztumors und die zunehmende Verkleinerung der Leber anführbar. Es wurde beschlossen, die Splenectomie vorzunehmen, die auch wegen des unaufhaltsamen Verlaufs bei einer Zirrhose indiziert schien. Wenige Tage nach der Operation, die an sich gut verlief, erlag die Patientin einer Pneumonie.

Die Autopsie zeigte eine mäßig verkleinerte Leber mit feingranulärer Oberfläche. Sie wog 1500 g, die Maße betrugen 21,5 : 16,5 : 9,5 cm. Beim Durchschneiden knirschte das Messer. Auf der Schnittfläche sah man eine feine Felderung, wie wir sie bei den Zirrhosen finden. Die Gallenwege waren frei. Die operativ entfernte Milz war stark vergrößert: 17,5 : 12,5 : 8 cm, von 930 g Gewicht, sehr derb und wenig blutreich. In der Nähe des Milzbettes befanden sich einige Nebenmilzen, die ebenfalls von derber Konsistenz waren und ebenso wie die Milz auf der Schnittfläche eine deutliche Trabekelzeichnung erkennen ließen.

Wir haben also eine Leberzirrhose mit großem Milztumor und Ikterus ohne Ascites vor uns, die sich weder in die Gruppe der atrophischen Laennec'schen Zirrhosen noch in die der hypertrophischen Hanot'schen Zirrhosen einreihen läßt. Eppinger weist darauf hin, daß wirkliche hypertropische Zirrhosen mit glatter Leberoberfläche sehr selten sind und daß wir bei diesen ikterischen splenomegalen Zirrhosen meist eine verkleinerte granulierte Leber vorfinden. In der Milz kommt es in diesen Fällen zu einer Binde-

gewebsentwicklung, zu einer Fibroadenie, die im Gegensatz zum echten Morbus Banti nicht von den Follikeln, sondern von der Milzpulpa ausgeht und die Follikel frei läßt. Wie nun die mikroskopische Untersuchung der Milz zeigte, gehört unser Fall in diese Kategorie.

Das histologische Bild der Milz ist so verändert, daß man kaum glauben möchte, Milzgewebe vor sich zu haben. Die ganze Pulpa ist in ein fast drüsenähnliches Gebilde umgewandelt. Sie ist durch ein bindegewebiges Maschennetz ersetzt, das die vermehrten und erweiterten Sinus umspinnt, deren Endothelzellen meist epithelartig angeschwollen sind. Elastische Fasern finden sich in diesem Maschenwerk nicht. Die Sinus sind mit roten Blutkörperchen erfüllt, während in den Pulparesten nur ganz spärliche Erythrocyten zu sehen sind. Erythrocytophagie und Erythrocytorhexis fehlen. Mehrfach fallen kleine periarterielle Blutungen in der Nähe der Follikel auf, wie sie auch Eppinger beschrieben hat. Jedoch fehlt im Gegensatz zu seinen Beschreibungen Eisenpigment (Turnbullsblau-Reaktion). Die Trabekel sind verdickt und von elastischen Fasern durchzogen. Die Follikel sind von dem bindegewebigen Prozeß ganz verschont geblieben. Bemerkenswerterweise zeigen die Nebenmilzen genau den gleichen mikroskopischen Befund der netzartigen Fibroadenie.

Das histologische Bild der Leber ist das typische einer annulären Cirrhose. Die schematische Darstellung der Franzosen, daß man in jedem Falle aus dem mikroskopischen Befund nach der Anordnung des Bindegewebes die atrophischen und hypertrophischen Formen unterscheiden könne, ist schon von Rosenstein 1892 zurückgewiesen. Auch Kretz betont, daß man histologisch keinen Unterschied zwischen einer hypertrophischen und atrophischen Zirrhose finden könne. Von histologischen Einzelheiten sei folgendes mitgeteilt.

Die meist ringförmig angeordneten Bindegewebszüge zeigen eine förmliche Durchflechtung der Bindegewebsfasern (Färbung nach Ribbert) und zahlreiche elastische Fasern in Form von Netzen oder gestreckten welligen Bündeln. Auffallend ist eine ganz besonders starke kleinzellige Infiltration des Bindegewebes, die zumeist aus lymphocytenähnlichen Zellen besteht. Eine Neubildung von Gallengängen fehlt. Reichliche Gallenthromben in den Gallenkapillaren dürften den Ikterus erklären oder wenigstens nach Heinrichsdorff und nach Minkowski als Zeichen pathologischer Gallenabsonderung angesehen werden.

Epikritisch müssen wir also diesen Fall nicht unter die Banti'schen Splenomegalien, sondern zu den „splenomegalen Zirrhosen“ rechnen. Nach Umber führt auch das Krankheitsbild der „chronischen Cholangie“ (Naunyn) zu einem dem Banti'schen Symptomenkomplex ähnlichen Verlauf mit

Ikterus, Leukopenie und Fibroadenie der vergrößerten Milz. Umber spricht von einem Übergang dieser Fälle in hypertrophische Leberzirrhose. Es scheint mir möglich, daß die „chronische Cholangie" Umber's und die „splenomegale Zirrhose" Eppinger's nur verschiedene Stadien ein und desselben Krankheitsbildes sind. Von großer Bedeutung ist die Frage, ob bei dieser Krankheit die pathologische Veränderung der Milz den Ausgangspunkt bildet oder wenigstens den weiteren Verlauf der Leberveränderungen beherrscht. Wäre die Schädigung des Leberparenchyms eine sekundäre, etwa durch aus der Milz zuströmende toxische Stoffe bedingt, so könnte die Erkrankung vielleicht durch zeitige Splenectomie zum Stillstand gebracht werden, wie es Banti für seine Fälle feststellte. Eppinger bejaht dies und hat bei solchen Patienten die Splenectomie mit gutem Erfolg vorgenommen. Eppinger nimmt eine erhöhte hämolytische Funktion der Milz an und will auch den Ikterus nicht mechanisch, sondern dynamisch erklären. Für das von uns beobachtete Stadium glaube ich eine erhöhte Hämolyse in der Milz ablehnen zu dürfen. Die vergleichende Untersuchung des Bilirubingehalts im Blutserum der Milzvene und Armvene ergab, wie bereits früher mitgeteilt, gleiche Werte. Eher könnte man von einer derartig fibroadenisch veränderten Milz ohne Erythrophagie, Erythrorhexis und Eisenpigment eine herabgesetzte hämolytische Funktion wie auch weitgehende Störungen anderer Milzfunktionen annehmen. Der starke Ikterus mit prompter direkter Diazoreaktion kann auf Schädigung der Leberzellen und ihrer feinen Gallenkapillaren zurückgeführt werden. Auch Umber schlägt für seine Fälle von chronischer Cholangie die Splenectomie vor und sah darauf Verschwinden des Ikterus und Rückgang der Leukopenie. Nach dem histologischen Befund der Bindegewebswucherung in der Leber und der Milz und den Nebenmilzen — haben wir doch quasi auch eine hypertrophische Milzzirrhose mit glatter Oberfläche vor uns — könnte man auch daran denken, daß der gleiche Reiz das Parenchym und das Bindegewebe beider Organe gleichzeitig getroffen hat. Schließlich steht auch die Möglichkeit der primären Lebererkrankung mit sekundärem Ergriffenwerden der Milz zur Diskussion. Positive Tatsachen für den Ausgangspunkt der Erkrankung lassen sich nicht anführen. Jedenfalls ist die Milz imstande funktionelle und anatomische Vorgänge in der Leber zu beeinflussen, wie die Experimente von Pick und Hashimoto, von Whipple und Hooper, von Furno und von Joannowicz

zeigen (siehe die Zusammenstellung von Lepehne). Somit sollte nach den günstigen Erfahrungen von Eppinger und Umber in Fällen, die durch ihre Anamnese, den Ikterus, die fühlbare, im Pneumoperitoneum von gröberen Buckeln freie Leber, den großen Milztumor, die Leukopenie bei meist fehlendem Ascites als splenomegale Zirrhosen angesprochen werden können, vielleicht doch öfter zeitig zur Splenectomie geschritten werden. Die Gefahr der Hepatargie infolge der Operation und Narkose dürfte hier keine so große sein, da meist noch reichlich gut funktionierendes Lebergewebe vorhanden ist. Leider ist gerade bei der splenomegalen Zirrhose, besonders wenn sie schon längere Zeit bestanden hat, die Splenectomie mitunter durch Verwachsungen sehr erschwert.

Einen dem soeben beschriebenen sehr ähnlichen Krankheitsverlauf konnten wir in dem zweiten Fall beobachten, der sich durch Ausbildung eines Ascites dem Banti'schen Symptomenkomplex noch mehr näherte, sich aber als „chronische Leberatrophie" erwies.

Die Patientin, eine 33jährige Arbeiterfrau gab Oktober 1921 an, bereits seit 1914 zeitweise Schmerzen im Leib, besonders in der linken Oberbauchgegend gehabt zu haben und allmählich schwächer geworden zu sein. Schon damals will sie eine Geschwulst in der linken Bauchseite gefühlt haben. 1918 lag sie wegen Rippenfellentzündung im Krankenhause. Ob damals bereits eine Milzschwellung bestand, ist nicht mehr feststellbar. In der letzten Zeit habe sich unter zeitweise recht starken Schmerzen die Geschwulst in der linken Bauchseite vergrößert, zugleich sei die Haut gelb, der Stuhl hell, der Urin dunkelbraun geworden. Für Syphilis ergab die Anamnese keinen Anhalt, auch war die in der Klinik angestellte Wassermann'sche Reaktion negativ. Wir fanden bei der elenden Patientin einen mäßig starken Ikterus, der sich nach dem prompten Ausfall der direkten Diazoreaktion im Blutserum als anscheinend mechanischer und nicht hämolytisch-dynamischer Ikterus erwies. Ein leises systolisches und angedeutetes diastolisches Geräusch war über dem Herzen hörbar. Die Milz überragte den Rippenbogen als großer, harter Tumor um Handbreite. Die Leber war nur bei tiefer Inspiration am Rippenbogen palpabel. An den Beinen leichte Ödeme. Im Urin Urobilin stark positiv, Bilirubin negativ, daneben geringe Albuminurie mit Leukocyten und Erythrocyten im Sediment. Das Blutbild ergab eine Leukopenie von 1600 weißen Blutkörpern mit 55 % Polynucleären und 34 % Lymphocyten.

Auf Grund dieses Befundes: große harte Milz, die schon seit Jahren bestehen soll, kleine Leber, Ikterus und Leukopenie nahmen wir eine Banti'sche Krankheit im Übergang vom zweiten Stadium des beginnenden Ikterus und der vergrößerten Leber zum dritten Stadium der beginnenden Leberschrumpfung bei noch nicht nach-

weisbarem Ascites als möglich an. Allerdings sprach auch in diesem Falle das Fehlen einer stärkeren Anämie (Hb. 74 %, rote Blutkörper 3780000) gegen diese Diagnose. Die Patientin verließ nach kurzem Aufenthalt die Klinik. Erst Oktober 1922 hatte ich Gelegenheit, die Patientin in der hiesigen chirurgischen Klinik wieder zu untersuchen. Unter Schmerzen in der Oberbauchgegend hatte sich bei ihr vor kurzer Zeit ein starker Ascitis gebildet. Patientin war jetzt ausgesprochen ikterisch. der Milztumor unverändert, dabei eine Leukopenie von 3050 weißen Blutkörpern mit jetzt 80 % polynucleären Zellen, keine wesentliche Anämie (Hb. 70, rote Blutkörper 3610000). Im Urin reichlich Bilirubin und Urobilinogen. Hay'sche Probe auf Gallensäuren negativ. Dieser Befund schien die Diagnose „Banti'sche Krankheit" zu bestätigen. Es wurde daraufhin die Splenectomie beschlossen. Bevor es aber zu der Operation kam, veränderte sich plötzlich der Zustand der Patientin: Fieber, Husten und Dämpfung wiesen auf einen bronchopneumonischen Herd hin. Unter zunehmendem Ikterus und Ascites wurde Patientin benommen, zeigte tiefe Atmung, Zahnfleisch- und Hautblutungen und einen Leukocytenanstieg auf 12600 mit 93 % Polynucleären. Leucin und Tyrosin ließen sich im Urin trotz versuchter Isolierung nicht nachweisen. Am nächsten Tage starb die Patientin. Ich nahm an, daß sich eine akute gelbe Leberatrophie auf das alte Krankheitsbild aufgepfropft habe, vielleicht ausgelöst durch die Bronchopneumonie.

Die Sektion ergab folgenden Befund: 6 l eiterähnlicher trüber Ascites, dessen Zellelemente sich hauptsächlich als Epithelien erwiesen. Die Milz reicht bis zum Nabel, 1060 g Gewicht, Maße 25 : 16 : 5,5 cm, mäßig derb auf der Schnittfläche dunkelrot vorquellend mit nicht sicher erkennbarer Follikelzeichnung. Die Leber ist ganz klein, hinter dem Rippenbogen zurückgesunken. Sie wiegt nur 800 g, ihre Maße sind 23 : 11 : 4 cm. Die Leberoberfläche ist von orangegelbbräunlicher trüber Farbe und zeigt leichte Höcker und Buckel von mehr bläulich-rötlicher Farbe. Sie fühlt sich sehr weich und schlaff an. Auf dem Durchschnitt eine unebene Schnittfläche mit eingesunkenen grauroten Partien, die etwas erhabene mehr gelblich-grünliche Inseln größeren und kleineren Umfanges umschließen. Von der normalen Acinuszeichnung ist nichts mehr zu erkennen. Die großen Gallengänge sind frei; in der Gallenblase viel sehr zähe, tiefdunkle Galle. Kleine bronchopneumonische Herde im linken Unterlappen, Exsudat in beiden Pleurahöhlen, parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels und Sklerose der Aortenklappen (vgl. das diastolische Geräusch), parenchymatöse Degeneration der Nieren, Blutungen in verschiedenen Organen.

Dieser anatomische Befund ließ unsere Vermutung einer

Bantizirrhose mit sekundärer akuter Leberatrophie unwahrscheinlich erscheinen. Die Leber hatte das Aussehen einer subakuten oder subchronischen Leberatrophie, wie es in letzter Zeit mehrfach beschrieben worden ist (s. Seyfarth). Die mikroskopische Untersuchung bestätigte diese Annahme. Die Leber bot ein von einer annulären Zirrhose ganz abweichendes Bild von außerordentlicher Mannigfaltigkeit und Buntheit. In ganz unregelmäßiger Weise durchsetzen zahlreiche breite Bindegewebsbänder das Leberparenchym und zerteilen es in Leberzellinseln der verschiedensten Form. Nur an wenigen Stellen sieht man feine Stränge, die kleinere Leberzellinseln umgrenzen. Das Bindegewebe erscheint lockerer, welliger und kernreicher als bei der Zirrhose und zeigen die reichlich vorhandenen elastischen Fasern meist ein System von feinen Netzen und nur stellenweise mehr langgestreckte Faserzüge.

Fast überall findet sich in den Bindegewebsbändern ein Maschen- und Netzwerk von Lücken, die von roten Blutkörperchen erfüllt sind. Eine Wandung läßt sich an diesen Bluträumen zumeist nicht nachweisen. Anscheinend handelt es sich um restierende erweiterte Kapillarräume. Die Zahl der „neugebildeten Gallengänge" ist klein. Ihre Epithelien weisen zum Teil eine ganz feinkörnige Verfettung auf. Rundzelleninfiltration ist an manchen Stellen, wenn auch bei weitem nicht so ausgesprochen wie in Fall I, zu finden. Streckenweise sieht man ganze Inseln bindegewebigen Narbengewebes, in denen von Leberparenchymresten nichts mehr zu finden ist.

Der normale Acinusbau der Leberzellbalken ist mit wenigen Ausnahmen nirgends mehr zu erkennen. Die großen unregelmäßig umgrenzten rundlichen oder langgestreckten Zellkomplexe haben die Größe mehrerer normaler Acini. Die hier befindlichen Leberzellen sind zum großen Teil im Untergang begriffen: sie liegen völlig dissoziiert einzeln oder in Gruppen nebeneinander, bald noch von normaler Größe, bald nur noch als leukocytenähnliches Gebilde, zum Teil mit fehlender Kernfärbung und körniger Gallenfarbstoffimbibition, zum Teil mit erhaltener Kernfärbung, pigmentfrei. Hier und dort kann man erhaltenes Lebergewebe in Form kleiner adenomähnlicher Herde oder von Acinusresten mit radiärem Bau bemerken. Ob alle dem letzten Degenerationsschub entgangenen Zellkomplexe neugebildetes Lebergewebe oder noch Reste alter acini sind, bleibe dahingestellt. Eisenpigment ist nirgends nachweisbar (Turubullsblau-Reaktion).

In der Milz fehlte im Gegensatz zu dem ersten Fall jede Andeutung einer Fibroadenie. Das histologische Bild

der Milz weicht nicht wesentlich von dem der Norm ab. Es handelt sich um eine Hyperplasie ohne einen charakteristischen Umbau des Milzgewebes.

Die Sinus sind nur schwer zu erkennen. Die Pulpa ist sehr zell- und blutreich und läßt jede stärkere Bindegewebswucherung vermissen. Nur die Blutgefäße sind von reichlicherem Bindegewebe und besonders von einem Netz elastischer Fasern umsponnen. Keine Erythrophagocytose, keine Erythrorhexis, kein Eisenpigment. Die Follikel sind spärlich, auffallend klein, frei von Bindegewebe und elastischen Fasern. Die Trabekel sind nicht verbreitert. Auffallend sind bakterielle Emboli unregelmäßig in die Pulpa eingelagert. Diese Emboli erweisen sich als Haufen von Kokken (anscheinend Streptokokken). Eine reaktive Leukocytenanhäufung oder Zellnekrosen finden sich nicht, so daß wir hier wohl einen sub finem vitae eingetretenen Prozeß vor uns haben.

Fassen wir unseren Befund zusammen, so haben wir es nach den mikroskopischen Bildern anscheinend mit einer chronisch in schubweisen Degenerationen verlaufenen Leberatrophie zu tun. Wir sehen die Leber von breiten, lockeren kernreichen Bindegewebsbändern durchzogen, die offenbar an die Stelle früher untergegangenen Parenchyms getreten sind. Wir finden Leberzellinseln, die zum größten Teil durch einen letzten akuten Degenerationsschub, der vielleicht durch die Bronchopneumonie ausgelöst war, im Untergang begriffen sind, wodurch der Exitus herbeigeführt wurde. Die besondere Größe der Milz, die uns ja zu der Diagnose „Banti'sche Krankheit" geführt hatte, spricht nicht gegen unsere Auffassung. In einigen Fällen sind schon solch große Milztumoren bei subakut verlaufenen Leberatrophien beschrieben worden. So berichtet Stroebe 1897 über einen ganz ähnlichen Fall bei einer 23jährigen Frau. Bei ihr reichte der Milztumor ein Jahr vor dem Exitus bis fast an die crista ilei und wog bei der Sektion 1350 g. Auch Barbacci beschreibt bei einer Leberatrophie, die in knotige Hyperplasie überging, eine bis zum Ligamentum Poupartii reichende Milzschwellung. Schöppler notiert bei einer solchen langsam verlaufenden Leberatrophie einen Milztumor von 1200 gr. Auch die eiterähnliche Beschaffenheit des Ascites ist bereits mehrfach als charakteristisch für die subakuten Leberatrophien angesprochen worden (Heß, Schöppler, Versé, Hart, H. Strauß, Lepehne). Das Fehlen von Leucin und Tyrosin im Stadium der letzten Verschlimmerung spricht nicht gegen unsere Diagnose, da es oft vermißt wird (cf. Umber). Bestimmend für unsere zuerst gestellte klinische Diagnose war auch die Leukopenie gewesen. Bei Durchsicht der Literatur finden sich über das

Blutbild bei subakut verlaufenden Leberatrophien nur wenige Angaben. In Umber's Fall betrug die Leukocytenzahl zuerst 6700, später 11950; Strauß fand 5500 Leukocyten. In dem von mir früher veröffentlichten Fall bestand eine Leukocytose von 15000 Zellen, die ante exitum auf 19000 anstieg. Nach Weigeldt's Zusammenstellung findet sich bei der akuten Leberatrophie meist eine Leukocytose zwischen 10000 und 30000 mit Polynucleose und relativer Lymphopenie. Auch in unserem Falle schlug die anfängliche Leukopenie mit Einsetzen des letzten akuten Degenerationsschubes — kenntlich an der plötzlich einsetzenden Benommenheit, den Haut- und Schleimhautblutungen, der Zunahme des Ikterus und des Ascites — in eine Leukocytose von 12600 mit 93% Polynucleären um. Wie weit hier diese Leukocytose außer durch toxische Reizung des Knochenmarkes infolge des Leberparenchymzerfalls (Weigeldt) auch durch die Bronchopneumonie bedingt war, bleibe dahingestellt. Die von Weigeldt als Cholesterinestertropfen erwiesenen Vakuolen in den Leukocyten konnte ich trotz speziell darauf gerichteter Aufmerksamkeit nicht finden. Auch nach Umber's Angaben können sie keine prinzipielle Bedeutung beanspruchen, zumal sie oft fehlen. Die mitunter bei akuter Leberatrophie beobachtete Polyglobulie wurde vermißt. Leukopenie, wie wir sie hier bis kurz vor Einbruch der Katastrophe immer wieder feststellen konnten, findet man oft bei Erkrankungen, in denen die Milz — meist primär aber auch sekundär — stark in Mitleidenschaft gezogen ist und anatomische Veränderungen aufweist. Es sei an die Leukopenie der Milztuberkulose, des malignen Granuloms, der Banti'schen Krankheit und der splenomegalen Zirrhose erinnert. So erhebt sich auch hier die Frage, ob die Erkrankung von der Milz ihren Ausgang genommen hat oder wenigstens, ob die Milz auf den Verlauf der Krankheit von Einfluß gewesen ist. Der so gut wie normale histologische Befund der Milz stützt eine solche Hypothese nicht. Dafür scheint aber zu sprechen, daß nach der Anamnese die Milzschwellung anscheinend schon lange Zeit vor dem Einsetzen der Gelbsucht bestanden hat. Auch müßte man die besondere Größe des Milztumors in diesem Sinne anführen. Es wäre somit auch in diesem Falle zu erwägen, ob durch zeitige Splenectomie Heilung erzielt worden wäre. Für die akute Leberatrophie vertritt Eppinger den Standpunkt, daß die Milz die Lebererkrankung beeinflußt und hat in mehreren Fällen die Milz exstirpieren lassen ohne entscheidende Resultate. Sonst liegen bisher keine Erfahrungen über

Splenectomie bei akuter, subakuter oder chronischer Leberatrophie vor. Brütt lehnt bei subakuter Leberatrophie jede Operation ab, da nach seinen schlechten Erfahrungen bei Laparatomien, die infolge Fehldiagnosen vorgenommen waren, die Narkose bei dem weitgehenden Untergang von Lebergewebe gefährlich ist. Dagegen schlägt Braun vor „in fortlaufend ungünstig verlaufenden Fällen von Leberatrophie und nekrotisierenden Parenchymerkrankungen der Leber die Hepatikusdrainage zu versuchen", allerdings ohne Chloroform zur Narkose zu benutzen. Ähnlich äußern sich auch Tietze und Winkler. Andererseits darf man nicht außer acht lassen, daß eine spontane Ausheilung eintreten kann, wie der Krankheitsverlauf mehrerer durch Operation sichergestellter Leberatrophien bewies (siehe Umber, Huber und Kausch, Brütt).

Zum Schluß sei noch auf die Frage eingegangen, ob eine so „chronisch" verlaufende Leberatrophie in Leberzirrhose übergehen könne, was schon v. Kahlden im Jahre 1897 erörtert wurde. Zweifellos können klinisch wie auch in unserem Falle weitgehende Übereinstimmungen der Krankheitsbilder, auch mit der splenomegalen Zirrhose, vorkommen. So betont auch Brütt scharf, daß sich chronische Leberatrophie, Leberzirrhose und Leberlues oft nicht unterscheiden lasse. Anatomisch kann das Bild ein ganz verschiedenes sein, wie es in extremer Weise unsere beiden Fälle zeigen: Bei der Leberatrophie eine unregelmäßige, breitzügige zur Hauptsache wohl reparative Bindegewebsentwicklung anstelle des weitgehend untergegangenen Parenchyms. Bei der Leberzirrhose die annuläre Bindegewebsbildung und der Umbau des Parenchyms, zu dessen Erklärung ich neben dem wohl nur geringgradigen Parenchymuntergang mit reparativer Bindegewebsbildung vielleicht auch noch eine aktive Wucherung des Bindegewebes und ein Weiterwachsen des restierenden abgeschnürten Drüsengewebes annehmen möchte (vgl. Kloppstock, Jores, Siegenbeck van Heukelom). So gewinnt man in dem beschriebenen Fall von splenomegaler Zirrhose den Eindruck, daß hier und dort feine Bindegewebszüge in die Leberzellinseln eindringend ihre Form bedingen. Nicht zu entscheiden ist, ob am Rande der Parenchyminseln liegende allseitig von Bindegewebe umsponnene atrophierende Leberzellen durch aktive Bindegewebsumschnürung zugrunde gehen oder ob es sich um primären Zelluntergang und sekundäre Bindegewebseinwanderung handelt. Nach Kretz ist der Umbau der zirrhotischen Leber durch wechselnde Degeneration mit sekundärer Bindegewebsbildung

und Neubildung funktionierenden Parenchyms entstanden. Ich möchte also annehmen, daß der Umbau auch durch aktiv in die acini einwachsendes Bindegewebe veranlaßt wird, das die Leberzellbälkchen aus ihrer ursprünglichen Anordnung reißt und Teile derselben umschnürt, die weiterwachsend die unregelmäßigen Formen annehmen. Zwischen den hier beschriebenen extremen anatomischen Bildern gibt es nun aber die verschiedensten Zwischenstufen. Auch bei der subakuten oder subchronischen Leberatrophie können Strukturen auftreten, die, wie mir eigene Erfahrungen zeigten, der Leberzirrhose durch straffere und ringförmige Bindegewebsbildung sehr ähnlich werden (vgl. Kretz, H. Strauß, Hart u. a.). Nach Minkowski hängt ja die verschiedene Ausbildung des anatomischen Bildes „nur zum Teil von der Natur der Schädlichkeit und ihrer besonderen Affinität zu den einzelnen Gewebselementen ab, weit mehr von der Intensität und Dauer ihrer Einwirkung und von der individuell verschiedenen Empfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit der einzelnen Gewebselemente". So kämen alle denkbaren Abstufungen, Übergänge und Mischformen vor, so daß auch der Anatom oft nichts Sicheres über die Genese des vorliegenden Organbefundes aussagen können wird und wir die Frage nach dem Übergang einer subchronischen Leberatrophie in eine Leberzirrhose auch vom anatomischen Standpunkte aus in gewissem Sinn bejahen müssen. Die beschriebenen Fälle lehren, daß der Kliniker bei der Differentialdiagnose von Erkrankungen mit Bantischem Symptomenkomplex auch an eine splenomegale Zirrhose und an mit großem Milztumor einhergehende chronische Leberatrophie denken muß.

## Literatur.

Barbacci, Ziegler's Beitr. 30, 1901, S. 49. — Braun, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 51. — Brütt, Grenzgebiete 36, 1923, S. 29. — Eppinger, Hepatolienale Erkrankungen, Berlin 1921. — Furno, zit. n. Kongreßzentralbl. 8, 1913, S. 575. — Hart, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 50. — Heinrichsdorff, Vers. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte Leipzig 1922. Refer. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 46. — Heß, Ziegler's Beitr. 56, 1913, S. 22. — Huber u. Kausch, Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 4. — Joannowicz, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 7, 1910, S. 185. — Jores, Verh. d. pathol. Gesellsch. XI, 1908, S. 320. — v. Kahlden, Münchener med. Wochenschr. 1897, Nr. 40. — Kloppstock, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 33/34. — Kretz, Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 12. Lubarsch-Ostertag 8. Jahrg., II. Abt. 1902. — Lepehne, Erg. d. inn. Med. u. Kinderhk. 20, 1921; Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — Minkowski, Med. Klin. 1921, Nr. 17. — Pick u. Hachimoto, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 76, 1914, S. 89. — Rosenstein, Kongreß f. innere Med. 11, 1892,

S. 65. — Schöppler, Virchow's Arch. 185, 1906, S. 402. — Seyfarth, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 41. — Siegenbeek van Heukelom, Ziegler's Beitr. 20, 1896, S. 221. — Strauß, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 18; Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 25. — Stroebe, Ziegler's Beitr. 17, 1895, S. 143. — Tietze u. Winkler, Brun's Beitr. 127, 1922, S. 152. — Umber, Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6; Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 20; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13. — Versé, Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — Weigeldt, Deutsches Arch. f. klin. Med. 130, 1919, S. 342 u. 135, 1921, S. 358. — Whipple u. Hooper, Journ. of exper. med. 17, 1913, S. 593.

# Die intravenöse Strophanthintherapie und ihre Bedeutung für eine prognostische Beurteilung der chronischen Herzinsufficienz.

Von

**A. Fraenkel**, Heidelberg und **H. Doll.**

(Mit 5 Kurven.)

Die Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens an sich bedeutet noch keine Indikation zur Anwendung von Digitalis. Das konstitutionell schwache, das ventil- oder muskelgeschädigte, auch das durch Behinderung seiner Blutversorgung bei Coronarsklerose beeinträchtigte Herz verhält sich gegenüber Digitalis auch dann noch wie ein gesundes, wenn schwächere oder stärkere Anstrengungen schon nicht mehr möglich sind. Ebensowenig sind organisch bedingte Störungen der Reizleitung, so lange sie die Kompensation nicht beeinträchtigen, durch Digitalis günstig zu beeinflussen. Im Gegenteil kommt es gerade bei ihnen durch fehlerhafte Digitalismedikation zu Blockierung. Desgleichen kann das erregte und leistungsverminderte Herz der Basedowkranken durch kein Digitalispräparat gekräftigt werden. Es entspricht nicht ganz dem Sprachgebrauch, würde aber die Verhältnisse deutlich machen, wenn man diese digitalisrefraktäre Phase organisch Herzkranker als Debilitas cordis bezeichnete, um sie dadurch von der eigentlichen Herzinsufficienz zu trennen.

Sobald einer der Ventrikel oder beide so stark geschädigt sind, daß bei Anstrengungen, oder auch schon in der Ruhe, wenn auch nur vorübergehend, ungleiche Blutverteilung in einzelnen Organen auftritt, beginnt das digitalisreaktive Stadium. Wir haben zurzeit keine bessere und dabei bequemer zu handhabende Methode zur Unterscheidung der Debilitas cordis von der Insufficienz im eigentlichen Sinne, als der gut beobachtete, quantitative Digitalisversuch.

Die organotrope Digitaliswirkung ist gebunden an diese Insufficientia cordis vera. Bei der durch Vasomotorenlähmung herbeigeführten ungleichen Blutverteilung, bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten, bes. der septischen Peritonitis, die namentlich von Chirurgen so häufig als Herzschwäche angesehen wird, sind Digitalispräparate im allgemeinen unwirksam. Das Versagen selbst großer, intravenös zugeführter Digitalismengen in der überwiegenden Zahl der Fälle von akutem Kollaps oder subakuter Gefäßlähmung kann dort, wo hohes Fieber besteht, vielleicht aus einer raschen Zerstörung erklärt werden. So nur sind die großen peroralen Digitalis- (Petrescu (2) bis zu 8 g pro die) und intravenösen Strophanthindosen (Liebermeister (3)) verständlich, die bei Infektionskrankheiten ohne Schaden gegeben wurden. Aber die Digitalis versagt in solchen Fällen auch bei niederem oder fehlendem Fieber.

Das anatomische Substrat der digitalisreaktiven Herzschwächezustände ist die myo- oder tonogene Dilatation hypertrophischer Herzen, wenn sie durch Verminderung des Sekundenvolumens zu ungleicher Blutverteilung geführt hat. Ob dabei der Herzhypertrophie an sich die Bedeutung für die Digitalisreaktivität zukommt, die ihr Edens (4) beimißt, steht dahin, denn die Hypertrophie ist die Folgeerscheinung aller der Schädigungen des Herzmuskels und der Klappen einerseits und der Drucksteigerung im Gefäßsystem andererseits, in deren weiterem Verlauf das Herz zu versagen pflegt. Mit gleichem Rechte könnte der Klappendefekt oder die Herzmuskelschädigung oder die Hypertonie als Vorbedingung für die Digitaliswirkung in Anspruch genommen werden.

Es galt lange als Axiom in der Digitalislehre, daß das Schwanken des therapeutischen Effekts abhängig wäre von dem Grundleiden. Unter den Vitien fürchtete man besonders bei der Aorteninsufficienz die Pulsverlangsamung wegen zu starker, diastolischer Überlastung des eines ausreichenden Ventils entbehrenden linken Ventrikels. In der Tat versagt die Digitalis häufig bei diesem Klappenfehler, aber deswegen, weil er von allen Vitien am längsten gut vertragen wird. Wenn es bei ihm zur Dekompensation kommt, so besteht vielfach nur noch ein Minimum von reparabler Herzkraft. In früheren Stadien ist dagegen eine Herzschwäche bei Aorteninsufficienz ebensogut durch Digitalis beeinflußbar, wie bei jedem anderen Klappenfehler. Nicht die Art der anatomischen Veränderung, sondern ihre Intensität ist für den therapeutischen Erfolg bedeutungsvoll. Auch in früherer Zeit geäußerte Zweifel an der

Wirksamkeit der Digitalis bei Herzmuskelerkrankung erklären sich aus dem Versagen der Therapie bei zunehmender Einengung oder gar völligem Schwund digitalisreaktiver Substanz.

Ebenso galten bestimmte klinische Symptome als Contraindikation. Viele Ärzte scheuen auch heute noch die Digitalis, wenn bei Herzschwäche Infarkte auftreten oder auch nur befürchtet werden, oder sie schwanken mindestens, ob sie die Scylla neuer Infarkte oder die Charybdis fortdauernder Herzschwäche vermeiden sollen. Zu Schaden kommt dabei der Kranke, denn der Infarkt ist die Folge der Herzschwäche, und die Neigung zu Rezidiven kann nur durch Bekämpfung der Herzschwäche beseitigt werden. Von der Anwendung dieses therapeutischen Prinzips haben wir nur Nutzen, niemals Nachteile gesehen. Schottmüller (5) gibt selbst bei Infarkten bei septischer Endokarditis Strophanthin.

Noch irrtümlicher ist die Scheu vor Digitalisanwendung bei Hypertonie. Sie geht zurück auf die Ausbreitung der pharmakologischen Lehre von der blutdrucksteigernden Wirkung toxischer Digitalisdosen beim Tier und wurzelt tief in der Vorstellung der Ärzte, trotzdem schon vielfach darauf hingewiesen wurde, daß selbst ungewöhnlich große Digitalisdosen keine oder jedenfalls nur dort Blutdrucksteigerung verursachen, wo sie günstig wirkt. Wir haben in unseren, diesen Ausführungen zugrunde liegenden Beobachtungen bei 100 dekompensierten Hypertonien von 250 cm Wasser und darüber durch fortlaufende Strophanthinbehandlung wohl die besten Digitaliswirkungen, aber nie eine Embolie, Apoplexie oder sonstige Schädigung erlebt. Dabei hatten 50 von diesen Kranken Blutdrucksteigerungen von 300 und mehr, bis zu 400 cm Wasser.

Auch in den meisten Rhythmusstörungen, die eine Herzschwäche verursachen oder begleiten, können wir im Grunde kein digitalisförderndes oder -hemmendes Moment sehen. Nur bei Neigung zu Überleitungsstörung wird die sonst therapeutisch günstige, dromotrope Wirkung, zur Vorsicht mahnen. Dagegen kennen wir volle Digitaliswirkung, wenn bei Reizleitungsunterbrechung (Block) Herzschwäche auftritt. Die häufigsten Störungen der Reizbildung, der Reizbarkeit und der Kontraktilität, das Vorhofsflimmern, die Extrasystolen und der Herzalternans stehen einer wirksamen Digitalistherapie nicht im Wege. Ebensowenig bietet aber eine Irregularitas perpetua Aussicht auf einen größeren Digitaliserfolg, als man ihn etwa bei Herzschwäche mit regelmäßigem Rhythmus erzielen kann (Mackenzie (6), Krehl (7)), oder

eine besondere Gefahr für die intravenöse Anwendung von Digitaliskörpern (Fahrenkamp (8)). Nach unseren Erfahrungen mit fast ausschließlich intravenöser Strophanthintherapie ist bei richtiger Dosierung die Wirkung unabhängig vom Erregungsablauf und ganz beherrscht vom Grade der Herzschwäche. Auch hat Heinecke (9) schon darauf hingewiesen, wie die Scheu vor Anwendung von Strophanthin bei Herzschwäche mit Vorhofsflimmern (Fahrenkamp (8)) zugleich einen Verzicht auf die besten Digitaliswirkungen bedeutet. Es ist keine Unterschätzung der großen, physiologischen und klinischen Bedeutung des, namentlich durch die Elektrokardiographie befruchteten Studiums der Rhythmusstörungen, wenn dessen praktischer Wert für die Indikation zur Digitalistherapie z. Z. noch gering erscheint.

Bei jeder Form organischer Herzerkrankung, sei sie auch von exzessiver Hypertonie begleitet, bei langsamem, raschem oder unregelmäßigem Puls, immer läßt sich Digitaliswirkung erzielen, wenn das Sekundenvolumen seit kürzerer oder längerer Zeit vermindert ist und ungleiche Blutverteilung besteht; dabei ist es gleichgültig, ob die kardiogene Kreislaufsschwäche durch ein vorwiegendes oder ausschließliches Versagen des linken oder des rechten Ventrikels oder beider entstanden ist. Die gute Wirkung intravenöser Strophanthintherapie auf schweren Stauungszuständen bei Mitralstenose oder bei der sekundären Herzschwäche der Emphysemkranken widerlegt die frühere Vorstellung, daß das rechte Herz durch Digitalis weniger zu beeinflussen sei. Die Vorstellung ist daraus entstanden, daß diese, meist mit starker Leberstauung, ohne Ödeme verlaufende Kreislaufstörung der peroralen Medikation nicht zugänglich ist (Fraenkel (10)), wie dies Gottlieb und Ogawa (11) experimentell nachgewiesen haben. Durch das Fortschreiten von der peroralen zur intravenösen Anwendung von Digitalispräparaten ist es offenkundig geworden, daß optimale Digitaliseffekte nicht nur bei den „klassischen" Fällen mit hochgradigen Ödemen, und bei kardial bedingter, chronischer Bronchitis und akutem Lungenödem, sondern auch bei vorwiegender Kreislaufstörung im Pfortadergebiet zu erzielen sind. Der periphere, der pulmonale und der hepatische Typus der Herzinsufficienz in ihrer chronischen oder akuten Form (Asthma cardiale) ist digitalisreaktiv.

Bedeutungsvoller, als diese funktionell-ätiologischen Momente, nicht nur für das Eintreten der Digitaliswirkung, sondern auch für Applikationsweise und Dosierung, ist die zeitliche Entwicklung der

Herzinsufficienz (Fraenkel (10)), die Frage, wie sie bisher behandelt wurde, und wie sich der Kranke seinem Defekt gegenüber verhalten hat.

Nur in den seltensten Fällen sieht der Arzt die ersten Anfänge der Herzschwäche. Auch der Anfall von kardialem Asthma schneidet nur scheinbar in das gesunde Leben ein. Er ist klinisch lediglich als akute Exazerbation latenter Herzschwäche verständlich. Das Herz versagt allmählich, jede Herzschwäche, vielleicht mit Ausnahme der toxischen, neigt von Anfang an zu chronischem Verlauf. Im Beginn erholt sich der Kreislauf allein durch die Nachtruhe (Nykturie). Die ärztliche Einwirkung pflegt oft erst nachgesucht zu werden, wenn die Beschwerden bei der nächtlichen Bettruhe nicht mehr verschwinden und die Bewegungssufficienz bei Tage sich dadurch weiter herabmindert, oder wenn gar nächtliche Beschwerden auftreten (Ruheinsufficienz). Bei dieser Entwicklung der chronischen Herzschwäche ist es verständlich, wie der Digitaliserfolg in nicht vorbehandelten Fällen abhängig sein muß von der Zeit, die seit der ersten funktionellen Schädigung verstrichen ist und von den körperlichen Anforderungen, die an das geschädigte Herz gestellt wurden.

Es hängt also viel von den Lebensbedingungen des Kranken, von seiner Fähigkeit zur Selbstbeobachtung, von seiner körperlichen und seelischen Reaktivität ab, ob er früher oder später versagt. Beruf, Temperament, Umwelteinflüsse sind oft ausschlaggebend, wenn es bei relativ geringfügigen anatomischen Veränderungen zu schweren Störungen der Funktion kommt. Hier wirkt die Digitalis nicht nur „Wunder", sondern gibt auch allein erst Aufschluß über den wahren Zustand des Herzens.

Die Bedeutung des körperlichen Verhaltens für den Verlauf der Herzschwäche wird deutlich offenkundig durch die Ruhetherapie der Herzerkrankungen. Darauf beruhen z. T. die Morphinerfolge, darauf die Übung vieler Ärzte, der Digitalistherapie die Bettruhe vorangehen zu lassen, oder sie gar durch dieselbe zu ersetzen. Natürlich ist sie nur bei solchen Kranken durchführbar, denen die kardiale Dyspnoe den Aufenthalt im Bett nicht unmöglich macht, also bei Leichtkranken. Aber auch ihnen sollte, etwa aus dem Gedanken heraus, die wirksamste Therapie aufsparen zu müssen, die Digitalis nicht vorenthalten werden, denn wir haben keinen experimentellen oder klinischen Anhaltspunkt dafür, daß dieses kumulierende Mittel bei wiederholtem Gebrauch an Wirksamkeit verliert. Die Überlegung muß noch mehr in das Bewußtsein der

Ärzte übergehen, daß das Versagen früher wirksamer Dosen in späteren Phasen der Erkrankung nicht auf Angewöhnung, sondern auf einem Fortschreiten der anatomischen und funktionellen Schädigungen des Herzens beruht.

Weit besser, als diese oft schwer faßbaren Faktoren der Entwicklung und Verlaufszeit einer Herzinsufficienz und selbst als der Grad der Stauungen gibt über die Prognose das Verhalten des Kranken gegenüber der Digitalis Auskunft. Voraussetzung ist nur, daß die Digitalis nicht nach empirischen, sondern nach pharmakologisch-klinischen Grundsätzen angewandt wird.

Es braucht nur darauf hingewiesen zu werden, wie wichtig es für den Arzt ist, zu wissen, ob, wieviel und welche Digitaliskörper vor seinem Eingreifen gegeben wurden und welche Zeit seit der letzten Medikation verstrichen ist. Schon das läßt Schlüsse auf die zu erwartende Wirkung zu. Nur müßte mehr Einigkeit über die Dosierung bestehen. Die einen klagen über Digitalisüberfütterung (Krehl (7)), die andern über Unterdosierung (Fraenkel (10)). Beides ist richtig. Der scheinbare Widerspruch erklärt sich daraus, daß in der Tat bei geringgradiger Insufficienz, bei der man mit kleinen Dosen auskäme, vielfach große angewandt werden, während bei den schweren Herzschwächezuständen die Unverträglichkeit großer peroraler Dosen zur wirkungslosen unterschwelligen Medikation verführt. Schuld daran trägt z. T. die Überschwemmung des Arzneimittelmarktes mit immer neuen Digitalispräparaten und die Scheu vor der intravenösen Applikation.

Der Hauptwert der Kenntnis vorausgegangener Digitalisdosen liegt darin, daß man die zu verschiedenen Zeiten zur Herstellung der Kompensation nötigen Mengen vergleichen und dadurch ein Bild gewinnen kann über die Entwicklung und den Verlauf der funktionellen Schädigung des Herzens. Das ist natürlich nur möglich, wenn jedesmal dasselbe Mittel und nach den gleichen Prinzipien verabreicht wird und wenn alle Indikatoren der Wirkung genau beobachtet und registriert werden. So hat der Kranke, dessen Geschichte der eine von uns veröffentlicht hat (Doll (12)), im Januar 1921 zur Wiederherstellung einer schweren Dekompensation in 3 Tagen 1,75 mg Strophanthin gebraucht. Im September 1921 war der gleiche Erfolg erst nach 8 Tagen und 3,0 mg Strophanthin erreicht und im Januar 1922, als der sehr unvernünftige Kranke (Potator) wieder mit den schwersten Stauungen in Behandlung kam, dauerte es gar 30 Tage, während welcher 8,75 mg injiziert

werden mußten und zudem gelang diesmal die restlose Entwässerung erst durch Kombination mit intramuskulären Novasurolinjektionen. Bei der vierten Wiederkehr des Kranken im Juli 1922 in wieder ganz dekompensiertem Zustand war die Entwässerung überhaupt nicht mehr zu erreichen, doch blieb der Zustand so lange erträglich, als der Kranke täglich Strophanthin bekam. Das Ansteigen mit den Dosen, das sich im Verlauf von $1^1/_2$ Jahren als notwendig erwies, und das schließliche Versagen der Therapie ist nicht etwa ein Zeichen der Angewöhnung, sondern eine Illustration der Entwicklungsphasen von der leichten zur schweren und zuletzt nicht mehr beeinflußbaren Herzschwäche, die der Kranke in dieser Zeit durchlief.

Die zur Erreichung der optimalen Wirkung notwendige Strophanthinmenge ist der derzeit beste Maßstab für die Beurteilung des Grades einer Herzinsufficienz und ihrer Prognose. Die „optimale Wirkung" ist selbstverständlich ein relativer Begriff; sie richtet sich nach der Schwere des Grundleidens. Am günstigsten ist es, wenn in kurzer Zeit durch geringe Dosen dauernd eine relativ hohe Leistungsfähigkeit erreicht und ohne weitere Kuren festgehalten wird. Optimal ist aber auch bei anatomisch und funktionell schwereren Störungen die Wirkung zu bezeichnen, wenn die Erhaltung geringerer Leistungsfähigkeit von der Wiederholung der Behandlung in Intervallen abhängig ist. Selbst dort, wo eine ununterbrochene, für den Rest des Lebens fortzusetzende Strophanthinbehandlung nur das Leben verlängert und erleichtert, kann noch von einem, für diese extremen Fälle optimalen Effekt gesprochen werden.

Das Studium von 300 Fällen von Herzinsufficienzen aller Grade hat uns gezeigt, wie sich bei aller Verschiedenheit des Grundleidens nach dem Reagieren auf Digitalis diese drei verschiedenen Typen von Herzschwäche unterscheiden lassen. Natürlich macht dieser Versuch einer Rubrizierung chronischer Herzinsufficienz nicht den Anspruch, alle Fälle zu klären. Es gibt Kranke, die zwischen diesen Typen stehen oder aus ihnen herausfallen. Im ganzen aber kommt jedem planmäßig angelegten Digitalisexperiment die Bedeutung einer hochwertigen Funktionsprüfung zu. Das gesunde Herz reagiert nicht, das Absterbende nicht mehr, das Geschädigte je nach dem Grade der Insufficienz.

Die Herzschwäche beruht auf einer funktionellen Störung der kontraktilen Substanz, die nicht mehr durch kompensatorische

Hypertrophie ausgeglichen werden kann. Sie hat mit gewissen Einschränkungen ihr Analogon in den Ermüdungsvorgängen des Skelettmuskels (Moritz (13)). Während für diesen zur Erholung nur die Ruhe zur Verfügung steht, besitzen wir für den Herzmuskel in der Digitalis ein elektiv wirkendes Mittel, welches durch seine positiv und negativ inotrope Wirkung die Systole verstärkt, die Diastole vertieft, damit das Sekundenvolumen steigert und so die verlorengegangene Kompensation ganz oder teilweise wieder herstellt. Zum Verständnis des Wesens der Digitaliswirkung bei den verschiedenen Graden der Herzinsufficienz kann, wie wir im einzelnen sehen werden, die Vorstellung dienen, wie sie Moritz (13) für den Verlust der Kompensation formuliert hat. Danach geht in den leichten Graden nur der Zuwachs an Herzkraft, welchen die Hypertrophie gebracht hat, verloren; bei absoluter Insufficienz aber darüber hinaus noch ein Teil der ursprünglichen Kraft, die das Herz vor dem Eintritt der Hypertrophie, als es noch ruhesufficient war, hatte.

Die Berechtigung, aus dem Ergebnis des Digitalisexperiments prognostische Schlüsse zu ziehen, leitet sich ab aus dieser elektiven Wirkung der Digitalis. In den für die Vertiefung und Fortentwicklung der Theorie und der praktischen Anwendung der Digitalis grundlegenden Referaten Gottlieb's und Sahli's auf dem 19. Kongreß für innere Medizin 1901 hat letzterer von der Digitalis gesagt, daß sie zur Herzinsufficienz passe, wie der Schlüssel zum Schloß. Die planmäßige Durchführung der intravenösen Therapie lehrt, daß sogar aus der Länge und Stärke des Schlüssels Größe und Art des Schlosses beurteilt werden kann. Es handelt sich also nur um die, auf vertieften Vorstellungen beruhende und mit verbesserten Methoden durchgeführte Idee der „ex juvantibus Diagnostik", worauf auch Mackenzie (6) hingewiesen hat.

## Typen der Herzschwächezustände.

Typus 1: Einmalige kurze Digitalisbehandlung hat langjährige Wiederherstellung der Kompensation zur Folge.

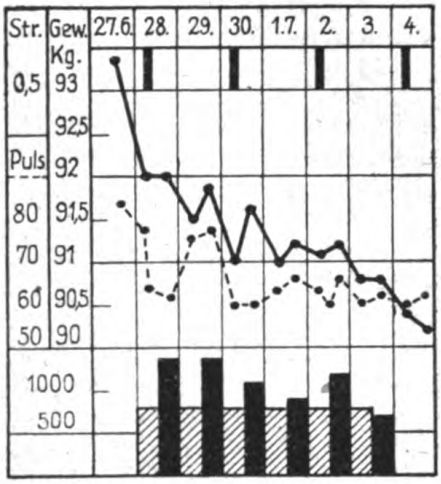
Fall a). H. H. aus Sp., 55 Jahre alt. Viele Jahre beruflicher und sportlicher Radfahrer. Innerhalb von vier Wochen entstandene, früher nicht gekannte Herzbeschwerden. Druck und Müdigkeit in den Armen. Kurzatmig beim Treppensteigen. „Wenn ich sitze, bin ich jung."

Befund: Erheblicher Grad von Fettleibigkeit (92 kg bei mittlerer Körpergröße). Etwas Cyanose, keine sichtbaren Ödeme, Leber schwer festzustellen. Nach rechts und links verbreitertes Herz (Tr. = 15,9 cm, Diag. = 15,5). Verlängerte und in allen Durchmessern

verbreiterte Aorta, Hochstand des Zwerchfells. Puls 84, regelmäßig. Blutdruck 200/110 cm Wasser nach Recklinghausen.

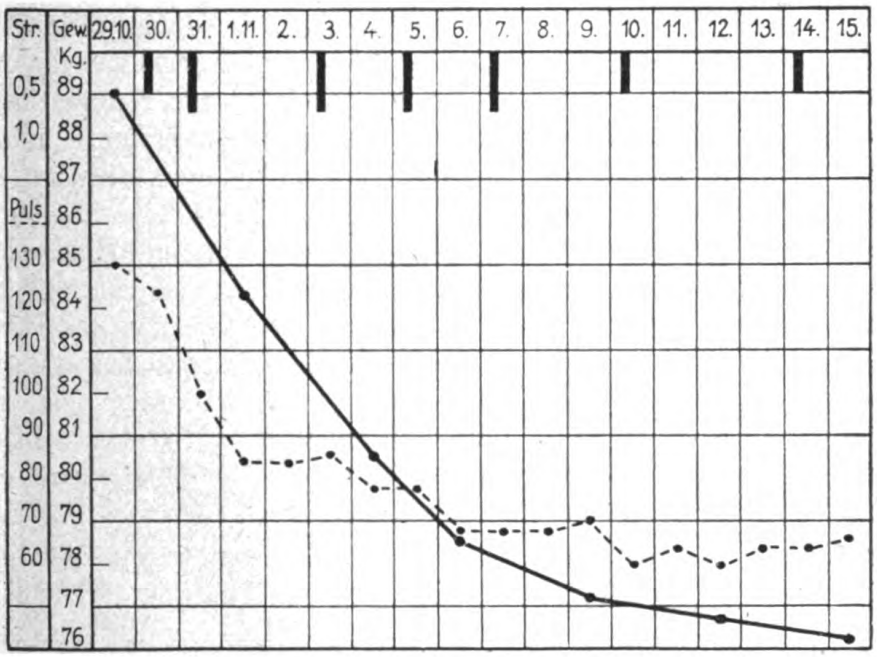
Verlauf: Da der Kranke auf die erste probatorische Strophanthininjektion von 0,5 mg subjektiv („leichter") und objektiv (Pulsverlangsamung und Diurese) anspricht, Fortsetzung der Therapie. Durch drei weitere Injektionen, von denen auch die zweite und dritte noch subjektive Besserung brachte, werden latente Ödeme ausgeschwemmt (vgl. Kurve 1), und der frühere Grad der Arbeitsfähigkeit im kaufmännischen Beruf erreicht. Auf Sport und Radfahren wurde allerdings verzichtet.

Jetzt seit einem Jahr wegen des Herzens nicht mehr arztbedürftig und in breiten Grenzen leistungsfähig.




Kurve 1. Pat. H. H. aus Sp. (Typus I.)

Fall b). E. K. aus E., 58 Jahre. Rheinländischer Wohlleber, der jahrelang 100 kg wog. Seit Ende 1909 „unregelmäßiger Puls".




Kurve 2. Patient E. K. aus E. (Typus I.)

Im Frühjahr 1915 traten die ersten Zeichen von Herzschwäche auf: Atembeschwerden und Knöchelödeme. Er machte dann verschiedene

Badekuren durch und bekam Digitalis in kleinen Dosen, bis er im Oktober 1915 in Behandlung trat.

Befund: Der Kranke war orthopnoisch, cyanotisch und subikteriscch, hatte mittelstarke Ödeme bis zum Rumpf und fraglichen Ascites (Leibesumfang 113,5 cm). Die Leber, handbreit unter dem Rippenbogen, zeigte positiven Venenpuls. Körpergewicht 88,9 kg bei 1,82 m Größe. Herz nach rechts und links verbreitert, hochgedrängt (Tr. = 15,9 cm; M. L. = 11,4 cm; Diag. = 18,4). Stauungslunge. Auskultatorisch: systolisches Geräusch an allen Ostien, leise, nicht akzentuierte Töne. Pulsus irregularis perpetuus (gewöhnliche Form der Arythmia perpetua mit Tachysystolie der Vorhöfe. Frequenz der Kammererregungen 90—98 in der Minute. Ganz vereinzelte abnorme Kammererregungen). Blutdruck 190/110 cm Wasser.

Verlauf: Durch 8 Strophanthininjektionen gelingt die vollständige Entwässerung (vgl. Kurve 2). Durch sie und drei weitere Injektionen ist der Kranke wieder in weiten Grenzen bewegungssufficient und ging bis Oktober 1920, also fünf Jahre lang, ohne herztonische Behandlung seinem Beruf nach.

Das Gegensätzliche dieser beiden Fälle liegt darin, daß im Falle a) erst die durch die Therapie herbeigeführte Ausschwemmung latenter Ödeme die Diagnose Herzinsufficienz sicherstellte, während im Falle b) die rasche subjektive und objektive Besserung bis zur vollständigen Entwässerung bei hochgradigen Stauungen überraschte. Beiden Fällen gemeinsam ist die erfolgreiche Anwendung relativ kleiner Dosen und ihre günstige Nachwirkung. Unter Beobachtung einer gewissen Schonung und Verzicht auf Anstrengungen und Exzesse blieb die Leistungsfähigkeit dieser Kranken jahrelang erhalten.

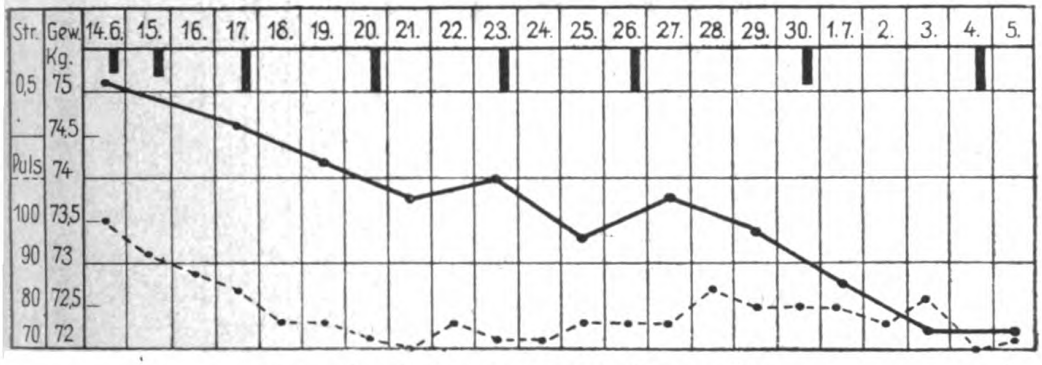
Das weitere Schicksal solcher Fälle hängt natürlich nicht allein von dem körperlichen Verhalten und damit von dem Kranken selbst ab, sondern auch von der weiteren Entwicklung des anatomischen Prozesses. Wir können uns vorstellen, daß bei so hochgradiger Digitalisreaktivität mit nachhaltiger Wirkung nicht eine Störung der gesamten, noch vorhandenen Herzkraft vorlag, sondern nur ein Versagen des Anteils derselben, der durch kompensatorische Hypertrophie ergänzt worden war.

Wir konnten auch feststellen, daß bei dieser Gruppe die Herzgröße, beurteilt nach dem Transversal- und Diagonaldurchmesser der Röntgensilhouette noch nicht sehr erheblich von der Norm abweicht. Die Maße des Querdurchmessers betragen bis zu 16 cm. Auch alle anderen klinischen Symptome kommen in wechselnder Intensität bei den schweren Fällen so gut vor wie bei den leichten.

Typus 2: Längere Serienbehandlung führt zu nur teilweiser Wiederherstellung der Kompensation.

Fall a): Herr B., Kaufmann aus W. Bei Eintritt in die Behandlung, Mai 1917, 40 Jahre alt. 1900, im Alter von 17 Jahren, schwerer Gelenkrheumatismus. Seither Neigung zu „blutigem Auswurf", weshalb er früher in der Nase geäzt wurde (!). Seit Februar 1917 Bewegungsinsufficienz und quälendes nächtliches Asthma kardiale. Durch Digitalis per os (dreimal täglich 0,1 Digipurat) günstig beeinflußt, aber nicht von der quälenden Atemnot, der Schlaflosigkeit und dem blutigen Auswurf befreit.

Befund: Orthopnoe, Cyanose der gipfelnden Teile, keine Ödeme, geringe Leberschwellung, aber starke pulmonale Stase. Cor: röntgenologisch Mitralstenosenform. Tr. = 16,8 cm. Präsystolischer Galopp, verstärkter 2. Pulmonalton. Blutdruck 145/100 cm Wasser. Puls: Irregularis perpetuus mittlerer Frequenz (am Cor 90—100, an der




Kurve 3. Patient B. aus W. (Typus II.)

Radialis 70—80 Pulse). Elektrokardiogramm: Vorhofstachysystolie (Vorhofsfrequenz ca. 320 in d. Min. Ventrikelfrequenz 108, keine tertiären Erregungen).

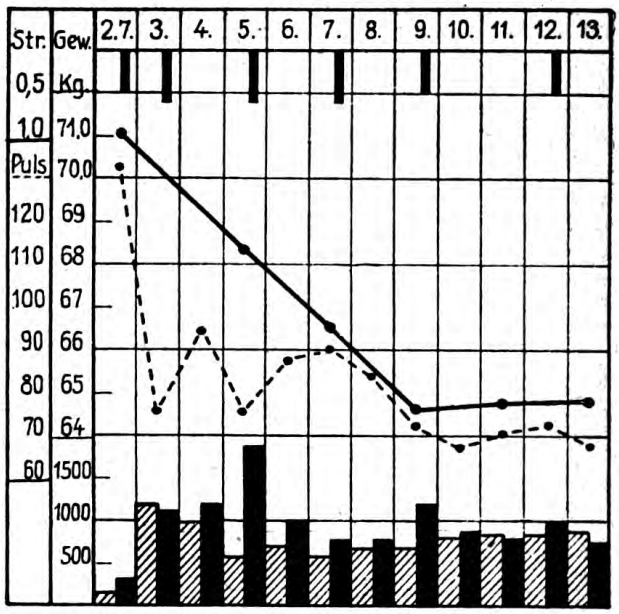
Der Kranke sprach auf die erste Injektion von 0,25 Strophanthin in typischer Weise an. Eine Serie von 8 hier ausgeführten Injektionen schwemmte geringgradige latente Ödeme aus, befreite den Kranken von der pulmonalen Stase, der nächtlichen Atemnot und der Schlaflosigkeit. Die Rhythmusstörung blieb bestehen (vgl. Kurve 3).

Nach der, durch äußere Gründe bedingten vorzeitigen Entlassung setzte der Hausarzt nach unseren Weisungen die Injektionen fort, und hielt sich der sehr verständige Kranke noch zwei Monate zu Bett. Gegen Ende des Jahres war er in der Lage, seine geschäftliche Tätigkeit im Hause wieder aufzunehmen, doch nur, wenn er den größten Teil des Tages liegend zubrachte. Die Injektionen mußten zuletzt nur noch in wöchentlichen Pausen fortgeführt werden. Zwei bis drei Tage vor der Injektion spürte der Kranke jedesmal „ein Geräusch" beim Tiefatmen; nach der Injektion verschwand es regelmäßig und „kam Ruhe über mich". Asthmaanfälle traten nie mehr auf. Im ganzen erhielt der

Kranke in zwei Jahren 58 Strophanthininjektionen von 0,5 mg. Von da an vertrug er auch wieder größere Leistungen, war 8—9 Stunden täglich außer Bett und machte weite Geschäftsreisen. Bei zwei Kontrolluntersuchungen im Juni 1919 und August 1922 Befund der gut kompensierten Mitralstenose mit langsamem Irreg. perp.

Fall b): Frau B. aus H., aus arteriosklerotisch schwer belasteter Familie, konnte bis zu ihrem 61. Lebensjahre große Fußwanderungen machen. Sie war 62 Jahre alt, als sie 1916 die ersten Atembeschwerden und bald darauf schwere nächtliche Anfälle von Asthma kardiale bekam. Im Winter 1916/17 suchte sie deshalb ein Krankenhaus auf. Digipurat und Kohlensäurebäder brachten keine Besserung.

Als die Kranke im Juli 1917 in Behandlung kam, bestanden alle Zeichen ungleicher Blutverteilung (Orthopnoe, Cyanose, Leberschwellung,

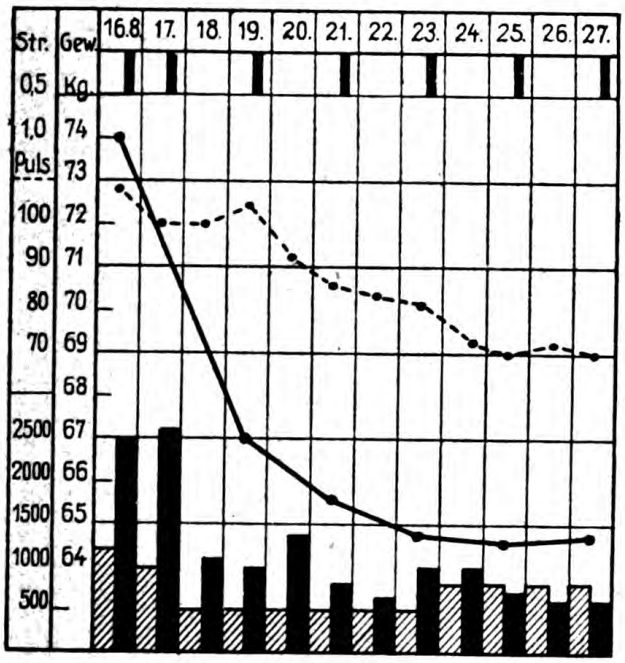



Kurve 4. Patientin B. aus H. Typus II (1. Stadium).

mittelstarke Ödeme). Das Herz: Tr. 16,2; reine Töne. Pulsus irreg. perp., am Cor 130, an der Radialis 92. Der Urin enthielt 1,5 $^0/_{00}$ Alb. und spärliche granulierte Zylinder. Blutdruck 220/120 cm Wasser.

In rascher Folge gelang es, in 7 Tagen durch 5 Strophanthininjektionen die Ödeme auszuschwemmen und alle subjektiven Beschwerden zu beseitigen (vgl. Kurve 4). Da die Kranke nach Hause drängte, wurde sie aus der Behandlung entlassen. Indessen zeigte sich bald, daß doch wohl schwerere Störungen der Funktion vorlagen, denn trotz ruhiger Lebensweise konnte die einmal erreichte Sufficienz nicht festgehalten werden, wie es bei den unter Typus 1 beschriebenen Fällen oben gezeigt wurde, und die Kranke kam schon nach einem Monat stark dekompensirt erneut in Behandlung. Der Verlauf war derselbe, wie beim erstenmal

(vgl. Kurve 5). Nur wurde die Therapie diesmal über die Ausschwemmung der Ödeme hinaus weitergeführt, wobei es sich als notwendig erwies, die Einspritzungen noch bis Ende 1918 fortzusetzen. Die Kranke erhielt von Juni 1917 bis Oktober 1918, anfangs in kürzeren, später in längeren Intervallen, 85 Strophanthininjektionen (0,5 mg). Retentionen traten nicht mehr auf; mit Ausnahme geringer Leberschwellung gingen alle Stauungserscheinungen zurück. Frau B. kann seither ihrem kleinen Haushalt wieder vorstehen.




Kurve 5. Patientin B. aus H. Typus II (2. Stadium).

Auch hier die verschiedensten Ursachen der Herzschwäche. (Arteriosklerose mit oder ohne Hypertonie, Vitien usw.); auch hier die verschiedensten Formen der ungleichen Blutverteilung. Bald gibt die pulmonale Stase als Asthma kardiale, bald die Leberschwellung, bald der allgemeine Hydrops dem Krankheitsbild das Gepräge. Allen Fällen gemeinsam aber ist, im Vergleich zur vorangehenden Gruppe, die schwerere Störung der Funktion. Der Digitaliserfolg tritt langsamer ein, er erfordert größere Mengen therapeutischer Substanz und ihre Einverleibung durch längere Zeit. Dabei ist der Erfolg nur ein relativer und hält nur so lange vor, als sich der Kranke in seiner Lebensführung dem ihm verbliebenen Grade von Sufficienz anzupassen imstande ist. Er ist und bleibt meist niederer, als er vor Eintritt der Herzschwäche war. Es scheint bei dieser Gruppe nicht nur die kom-

pensatorisch zugewachsene, sondern auch der Rest der ursprünglichen Reservekraft des Herzens in nicht mehr ganz reparabler Weise angegriffen zu sein.

Bei diesen schwereren Graden der Herzschwäche hängt ungemein viel davon ab, daß man sich nicht von Anfangserfolgen blenden läßt, und daß man nicht die Wiederkehr erneuten Nachlassens der Herzkraft abwartet, sondern nach der eigentlichen Reparation des Kreislaufes über die Beseitigung des kardialen Asthmas und die Entwässerung hinaus mit relativer Indikation wirksame Dosen verabreicht. Dabei kann man allmählich die Intervalle vergrößern. Der subjektive Indikator ist hier der feinste. So lange der Kranke noch die bekannte Erleichterung nach der Strophanthininjektion spürt, braucht er Digitalis.

Die jahrelange Anwendung der intravenösen Strophanthintherapie bei Kranken aller Stadien, vor allem bei den mittelschweren und schweren Fällen, hat uns gezeigt, daß bei Kranken mit schwer herzustellender Kompensation Dosen von 0,5 mg etwa 2 mal 24 Stunden nachzuwirken pflegen. Können die Intervalle allmählich verlängert werden, ohne daß neue Stauungserscheinungen auftreten, so ist mit einer Besserung der Herzkraft und Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit zu rechnen. Müssen aber zum gleichen Zwecke die Dosen vergrößert oder zusammengerückt werden, so bedeutet das eine irreparable Herzschwäche.

Durchschnittlich sind bei dieser 2. Gruppe die Maße der transversalen und diagonalen Durchmesser erheblich größer als bei den güntiger gelagerten Formen. Sie betragen zwischen 16 und 18 cm, sind aber wie jene therapeutisch beeinflußbar.

Typus 3: Dauernde intravenöse Strophanthintherapie führt zur Beseitigung schwerster subjektiver Beschwerden, Verlängerung des Lebens und Euthanasie.

Herr v. N. aus K., stammt aus arteriosklerotisch belasteter Familie. Schon im 45. Lebensjahr gelegentlich auf der Jagd Herzunruhe (1905). 1909 wegen der Herzbeschwerden untersucht. Dabei wurde der hohe Blutdruck festgestellt. 1910 machten tachykardische Anfälle Beschwerden. Seit 1912 dauernd Irregularis perpetuus; im Herbst dieses Jahres setzten auch Anfälle von Asthma kardiale ein. Es kam zu richtigem Lungenödem und Leberschwellung. Von da an nahm der Kranke Digitalis, schonte sich aber nur wenig, bis allmählich Wassersucht eintrat und die Asthmaanfälle immer schwerer und unerträglich wurden.

Bei seinem Zugang konnte der Kranke vor Atemnot weder sitzen noch liegen. Er stand bis zur Ermattung auf einen Stuhl gestützt. Es bestand hochgradige Cyanose, Cheyne-Stokes Atemtyp und Tag und Nacht sich folgende Anfälle von Asthma (Status asthmaticus). Mächtig

geschwollene, den Oberbauch vorwölbende Leber, Ödeme der Beine und hoch hinauf bis zur Thoraxmitte. Blutdruck 280 cm Wasser. Pulsus irregularis perpetuus von rascher Frequenz. Protodiastolischer Galopp. Cor: Tr. 19,2 cm. Diag. 20,2 cm. Urin bei geringer Diurese spez. Gew. 1023/27. Zu diesem, ohnehin lebenbedrohenden Zustand kam noch in den ersten Tagen seines Aufenthaltes ein rechtsseitiger Lungeninfarkt.

Die Lage war so kritisch, daß trotz vorangegangenem Digitalisgebrauch die intravenöse Behandlung nicht aufgeschoben werden konnte. Der Kranke hatte schon von der ersten Injektion große Erleichterung und verbesserte Atmung. Die Injektionen wurden täglich wiederholt. Ohne Steigerung der Diurese, lediglich durch starke Schweißausbrüche wurde nach 37 Injektionen von im ganzen 16,1 mg Strophanthin Entwässerung herbeigeführt, der Galopp verschwand, die Diurese kam in Gang und der Kranke konnte sich wieder im Garten bewegen.

Es zeigte sich aber, daß der gute Zustand nur durch Fortsetzung der Strophanthintherapie festzuhalten war. Jeder Versuch, das Mittel durch Digitalismedikation per os zu ersetzen, scheiterte ebenso, wie der, die Intervalle zwischen den Einspritzungen zu vergrößern. Unter Mitwirkung des Hausarztes wurden vom 15. September 1913 bis zum Tode am 27. September 1914 im ganzen 127 Strophanthininjektionen gemacht in Zwischenräumen von höchstens 4 Tagen. Gegen Ende des Lebens konnte durch Häufung und Vergrößerung der Dosen bis zur täglichen Einverleibung von 0,75 mg der Kranke ohne Morphium ödem- und asthmafrei gehalten und ein leichter Tod herbeigeführt werden.

Es handelt sich in diesen von uns zahlreich beobachteten Fällen durchweg um Endzustände. Krankheitsursache und Krankheitssubstrat sind auch hier verschiedenster Art. Hypertonische Arteriosklerosen überwiegen. Allen Fällen gemeinsam ist das refraktäre Verhalten gegen die übliche Digitalismedikation per os. Auch die leichter resorbierbaren Körper, wie Digipurat und Verodigen machen hier keine Ausnahme, und dies nicht etwa nur, weil bei dem meist hepatischen Typus der Stauung die Resorptionsbedingungen ungünstig sind. Selbst wenn diese nicht darniederlägen, kann man ohne die schwersten Magendarmstörungen nicht so viel wirksame Substanz per os an das Herz heranbringen, wie es die extrem geschädigte Funktion erheischt. Das gleiche gilt mit Einschränkung von der rektalen Einverleibung. Sie ist alt. In den letzten Jahren wurde sie mehr empirisch und im Vergleich mit der oralen Medikation (Eichhorst (14), Cloetta), neuerdings unter richtigem Vergleich mit der intravenösen Einverleibung und mit guter theoretischer Begründung von Erich Meyer (15) empfohlen. Sie hat bei der hepatischen Stauung den gleichen Vorteil der Umgehung des Pfortaderkreislaufs und der geschädigten Leber durch den direkten Eintritt des

Mittels in die Vena cava, wie die intravenöse Injektion in die Cubitalvene, und ist gewiß geeignet, in einer Gruppe von Fällen zeitweise oder dauernd die intravenöse Methode zu ersetzen, wenn diese aus rein äußeren Gründen nicht durchführbar ist. Eine quantitativ exakte Methode ist sie aber wohl nicht. Auch dürfte es nicht möglich sein, vom Rectum aus so lange große Dosen zuzuführen, wie es bei diesen Fällen extremer Herzschwäche nötig ist, um das anscheinend schon verwirkte Leben nach dem Versagen aller anderen Mittel und Methoden noch ein Jahr und länger bis zur letzten Stunde und oft auch diese noch erträglich zu gestalten.

Wichtiger als ein Wechsel der Applikationsweise ist in diesen Fällen vom Typus 3 die richtige Dosierung der intravenösen Therapie. Es muß bei extremen Graden von Herzschwäche täglich injiziert werden, und wenn die übliche Dosis von 0,5 mg Strophantin Boehringer zu versagen beginnt, darf nicht, wie dies meist geschieht, Methode oder Mittel als erschöpft angesehen werden. Die Herzschwäche hat sich dann trotz der herztonischen Behandlung durch Fortschreiten des Grundleidens verschlimmert und verlangt eine Steigerung der Dosen. Auch hier ist das Digitalisbedürfnis ein Gradmesser der funktionellen Schädigung. Wir haben selbst gelegentlich längere Zeit täglich bis 0,7 mg gegeben.

Aus einer freundlichst uns zur Verfügung gestellten Krankengeschichte geht hervor, daß Doll (Vater), Karlsruhe, bei einer Kranken mit Erfolg noch größere Dosen lange Zeit gegeben hat. Die Kranke wurde von ihm etwa 30 Jahre lang an einem kompensierten Mitralfehler gelegentlich beobachtet. Sie hatte in dieser Zeit keine Störungen, trotzdem sie zweimal geboren hatte. In den letzten Jahren war Vorhofsflimmern hinzugetreten, ohne daß die Kompensation anfangs gefährdet wurde. Erst im 62. Lebensjahr trat Herzschwäche ein, die ein volles Jahr durch fast dauernden Gebrauch von Digitalis bekämpft wurde. Im Mai 1921 machte das Versagen der peroralen Medikation den Übergang zum Strophantin notwendig. Die Kranke erhielt von da ab anfangs Dosen von 0,5 täglich, und, als dies nicht genügten, steigende Dosen, in den letzten beiden Monaten ihres Lebens täglich 0,8 mg! Der Tod erfolgte nach neunmonatlicher Zufuhr von insgesamt 174,7 mg Strophanthin. Auch in den letzten Wochen fühlte sich die Kranke relativ wohl, konnte am häuslichen Leben teilnehmen und starb ohne Kampf. Über ähnliche Erfolge berichten Ärzte (Neumayer

Kaiserslautern (16); Faber-Zweibrücken (17)), welche die, von einem von uns eingeleitete Strophanthinbehandlung monatelang erfolgreich weiterführten.

Die nahezu absolute Insufficienz dieser Herzen vom Typus 3 wird auch durch deren Größe illustriert. Meist begegnet man Durchmessern von 18—22 cm.

Auch für die diuretischen Adjuvantien, die gerade in diesen Fällen auf die Dauer meist nicht zu entbehren sind, ist die Umgehung des Magens im Interesse des Kranken und der Wirkung angezeigt. Auf die großen Erfolge intramuskulärer Novasurolinjektionen bei gleichzeitiger intravenöser Strophanthintherapie hat der eine von uns hingewiesen (Doll (12)).

Wir würdigen die berechtigte klinische Kritik (Romberg (18)) an der Übung vieler Ärzte, aus geringgradiger, perkutorisch oder röntgenologisch ermittelter Verbreiterung der Herzsilhouette auf Dilatation und Herzschwäche zu schließen. Dem steht schon die Schwierigkeit entgegen, vorgeschrittene kompensatorische Dilatation und die Anfänge der Stauungsdilatation voneinander zu trennen. Dagegen scheint uns aber doch der Vergleich zwischen Digitalisbedürfnis und Digitaliseffekt einerseits und Transversal- resp. Diagonaldurchmesser des Herzens andererseits dafür zu sprechen, daß Relationen zwischen beiden bestehen. Während die Gruppe 1 leichterer Schwächezustände des Herzens noch der Norm nahe Zahlen der Herzmaße zeigt, kommen bei der mittleren Gruppe von geringerer Digitalisreaktivität schon ganz erhebliche Durchmesser vor; exzessive Grade von über 19 cm Tr. aber erst bei den Kranken, die ohne Digitalis nicht mehr leben können. Natürlich müssen bei dieser prognostischen Beurteilung der Herzmaße die individuellen Verhältnisse (Geschlecht, Körpergröße usw.) berücksichtigt werden. Unter Gruppe 2 findet man auch die Kranken, bei denen die von der Wiener pharmakologisch-klinischen Schule studierte Verkleinerung der Herzsilhouette unter dem Einfluß der Digitalis am ehesten nachweisbar sein dürfte (H. H. Meyer und Kaufmann (19)). Wenn auch mit Reserve und unter Berücksichtigung aller röntgenologischen Fehlerquellen (Dietlen (20)) ist doch der orthodiagraphischen Herzbreite eine gewisse prognostische Bedeutung nicht abzusprechen.

Die Verwertung des Digitalisexperimentes zum gleichen Zwecke ist vielversprechender, hat aber zur Voraussetzung, daß, wie man sich früher ausdrückte, jeder Arzt sein Mittel kennt, d. h., daß nach pharmakologischen Grundsätzen möglichst quantitativ dosiert wird.

Wir bedienen uns seit Jahren zur herztonischen Behandlung

fast ausschließlich der intravenösen Therapie mit Strophanthin (Boehringer).[1]) Für Kranke vom Typus 3 gibt es z. Z. überhaupt keine andere Methode, und auch beim Typus 2, namentlich bei Neigung zum kardialen Asthma oder bei hepatischer Stase ist die Methode zuweilen absolut indiziert. Die Mehrzahl der Kranken dieser Gruppe und alle Fälle vom Typus 1 können auch auf dem peroralen Wege zur Kompensation gebracht werden. Es bedarf aber keines Hinweises, daß für die Differenzierung vom diagnostisch-prognostischen Standpunkt die intravenöse Methode der peroralen Therapie überlegen ist.

---

Wenn auch die obigen Ausführungen im wesentlichen nur dazu dienen sollen, die absolute und relative Indikation für intravenöse Strophanthinbehandlung, ihre Abgrenzung von der peroralen Medikation und vor allem ihre besondere Eignung für die Beurteilung des Grades einer Herzschwäche zu zeigen, so ist es doch geboten, noch kurz an dieser Stelle auf die vielfach diskutierten Nebenwirkungen und Gefahren dieser Methode einzugehen.

In den letzten Jahren sind wir, im Gegensatz zu früheren Beobachtungen, auf Kranke gestoßen, die nach längeren Serien von intravenösen Strophanthininjektionen auch bei voller therapeutischer Wirkung und der üblichen Dosierung lästige Nausea und sogar Erbrechen bekamen. Es gelingt dann keineswegs immer, durch Herabgehen mit den Dosen dieser einmal eingetretenen Nebenwirkung Herr zu werden, und man ist zeitweise gezwungen, die Dauerbehandlung zu unterbrechen. Theoretisch beweisen diese Fälle, daß Hatcher und Eggleston (21) Recht haben, wenn sie die gleichen Erscheinungen bei der oralen Medikation als zentral bedingt auffassen. Damit wird aber nicht etwa die lokale Reizwirkung im Magendarmkanal, die bei galenischen Präparaten mehr hervortritt, als bei Digipurat und Verodigen, aber auch bei diesen ganz vermißt wird, geleugnet. Nur ist kein Zweifel, daß beim zentral bedingten Erbrechen eine individuell verschiedene Reizbarkeit des Brechzentrums im Spiele ist, die wir auch sonst beobachten, und die sich bei jedem Digitalispräparat und jeder Applikationsweise geltend machen kann, sicher aber bei der intravenösen Therapie am seltensten.

Von der Bedeutung der die Herzschwäche begleitenden Rhythmus-

1) Strophanthin Boehringer ist das aus Strophanthus Kombé dargestellte K-Strophanthin. Dieses von uns auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften bevorzugte Strophanthin (Boehringer) konnte durch das aus Strophanthus gratus dargestellte g-Strophanthin (Thoms) nicht verdrängt werden. Das letztere verbindet mit einer noch stärkeren Herzwirkung die größere Gefahr der Kumulation. Therapeutische und toxische Dosen liegen bei ihm zu nahe beisammen.

störungen war oben schon die Rede. Während sie das Eintreten eines vollen Digitaliserfolges nur ausnahmsweise behindert, ist Ihrem Auftreten während der Behandlung natürlich Beachtung zu schenken. Es ist dies eigentlich selbstverständlich, scheint aber, wie die ungünstigen Erfahrungen anderer Autoren lehren, oft nicht genügend beachtet zu werden. In Betracht kommt in erster Linie die Digitalisbigeminie, von der Edens (4) sagt, daß sie eine unökonomische Herzleistung bedingt, also das Gegenteil dessen, was man durch die Therapie anstrebt. Diese, jetzt vorwiegend als Steigerung der Reizbarkeit und Reizbildung in den tertiären Zentren erkannte Digitalisnebenwirkung ist zu beachten, weil sie nicht nur den therapeutischen Effekt bedroht, sondern auch dem Kranken sehr lästig ist. Dagegen ist sie nicht so gefährlich, wie Edens (4) sie ansieht. Jedenfalls gelingt trotz ihres Auftretens es fast immer, durch Verkleinerung der Dosen oder Vergrößerung der Intervalle die Therapie durchzuführen, wobei allerdings zuzugeben ist, daß die Bigeminie auch schon nach kleinen Dosen auftreten kann. Das gleiche gilt von der harmloseren, einfachen Digitalisextrasystolie. Sie ist meist flüchtiger Natur und pflegt nach Herstellung der Sufficienz zu verschwinden, wie ja auch Digitalis das beste, wenn nicht einzige Mittel ist, Extrasystolen bei insufficienten Herzen zu beseitigen.

Noch seltener sind die Leitungsstörungen durch Digitalis bei normalem Erregungsablauf, die sich als Systolenausfall bemerkbar machen. Sie hindern die Digitaliswirkung nicht und sind, wie Weil (22) gezeigt hat, durch gleichzeitige Atropindarreichung zu bekämpfen. Wir beobachteten einen Kranken, bei dem ein A-C Intervall von 0,5 Sekunden durch 0,75 mg Atrop. sulf. sich um 0,2 Sekunden verkürzte.

Zuweilen hat eine energische Digitalisierung, wenn die negativ dromotrope Wirkung das Reizleitungsvermögen im His'schen Bündel zu stark herabsetzt, bei Vorhofsflimmern eine exzessive Bradykardie zur Folge. Man braucht dann nur mit den Dosen zurückzugehen, um dadurch die Wirkung gefahrlos festzuhalten, umgekehrt kann auch ganz ausnahmsweise während der Digitalisbehandlung Vorhofflimmern erstmals auftreten. Doch hat es dann meist nur flüchtigen Charakter und kann durch gleichzeitige Anwendung von Chinidin bekämpft werden.

Diese wichtigsten Nebenwirkungen sind aber, wie bekannt, allen Digitaliskörpern eigentümlich und kommen bei jeder Applikationsweise vor. Bei intravenöser Strophanthintherapie treten sie eher seltener auf und sind außerdem bei ihr leichter zu studieren und besser zu beherrschen.

Noch sicherer, als diese Nebenwirkungen, lassen sich bei der intravenösen Strophanthinbehandlung andere Gefahren des Mittels und der Methode vermeiden. Alles hängt ab von der richtigen Dosierung und Auswahl der Fälle. Für jede der drei Gruppen beträgt die wirksame und übliche Tagesdosis 0,5 mg Strophanthin Boehringer. Nur bei den schweren Endzuständen, bei denen man noch nicht übersieht, ob die hochgradig geschädigte Funktion des Herzens überhaupt noch beeinflußbar ist, wird die Tagesdosis statt auf einmal besser 2—3 Tage lang fraktioniert in Intervallen von 12 Stunden gegeben. Hat sich das Herz erst auf die Verbesserung seines geschädigten Sekundenvolumens eingestellt, so verträgt es nicht nur die üblichen, sondern auch erheblich höhere Dosen, wie oben gezeigt wurde. Dieses Vorgehen kommt einem tastenden Einschleichen gleich, hat aber nichts gemein mit der Methode steigender Dosen, wie sie Fahrenkamp (23) und ebenso Curschmann (24) angewandt haben, und wobei letzterer einen Todesfall erlebte. Das für den therapeutischen Effekt ganz überflüssige Steigen von Injektion zu Injektion verstößt gegen den kumulativen Grundcharakter aller Digitaliskörper und birgt die Gefahr in sich, daß die therapeutische in die toxische Kumulation umschlägt. Noch unvorsichtiger und gefahrvoller ist es, in kritischer Situation als „ultimum refugium", wie man zu sagen pflegt, einem nicht vorbehandelten Herzen größere, als die übliche, oder gar doppelt so große Dosen zuzuführen. Auf solchem Vorgehen beruht gewiß der unglückliche Ausgang zahlreicher Fälle, wie sie Tietzen (25) und Zimmermann (26) veröffentlicht haben. Gaben von 1 mg sind aber nicht nur als Anfangsdosen in schweren Fällen zu hoch; sie reichen auch bei erwiesenermaßen gut reagierenden Kranken an die Grenze der Gefahr heran. Die Grenze der therapeutischen Einzeldosis für das kranke Herz dürfte zwisch 0,8 und 1,2 mg liegen. Es ist selbstverständlich, daß man sich unterhalb derselben bewegen muß.

Bei Anwendung so großer Dosen dürfen die Intervalle nicht zu kurz gewählt werden, denn es kommt auch auf die, in einer bestimmten Zeiteinheit verbrauchte Gesamtmenge an. Hiergegen wurde vielfach gefehlt. Schon bei den ersten Versuchen am Menschen, als ich selbst noch 1 mg für die richtige Einzeldosis hielt (Fraenkel und Schwartz (27)), mußte ich erleben, wie nach anfänglich glänzendem Erfolg ein Kranker mit chronischer Nephritis und Herzschwäche im Anschluß an die dritte Injektion von 1 mg, die er innerhalb 17 Stunden erhalten hatte, starb. Trotz unserer rückhaltlosen Veröffentlichung der Versuche und der aus ihnen abgeleiteten Vorschrift kleinerer Einzel- und Gesamtdosen

wird derselbe Fehler von anderer Seite immer wieder gemacht (Hoepfner (28), Boos-Lewrence 29)). Auch gegen das Grundgesetz, das schon aus theoretischen Erwägungen von Anfang an aufgestellt wurde, vorhergehende Digitalisierung per os bei Einleitung der intravenösen Behandlung zu berücksichtigen, ist noch vor kurzem verstoßen worden. Zimmermann (26) verlor einen Kranken unmittelbar nach einer Injektion, der zuvor in 13 Tagen nicht weniger, als 3 g Digipurat, 30 Tropfen Tinct. Stroph. und 6 mg Strophanthin bekommen hatte, und Rahn (30) ließ sich von einer Digitalisbi- und Trigeminie nach vorausgegangener peroraler Behandlung mit unbekannten Dosen von intravenösen Strophanthininjektionen nicht abhalten und verlor seinen Kranken ebenfalls. Es scheint sich in beiden Fällen um starke perorale Vorbehandlung gehandelt zu haben, denn die Erfahrung hat uns gelehrt, daß selbst längerer Gebrauch kleinerer Digitalisdosen per os in ganz dringenden Fällen noch keine Kontraindikation gegen eine unmittelbar sich anschließende Strophanthinbehandlung bildet. Waren aber die Dosen groß und ist nicht Gefahr im Verzug, so muß an dem vorgeschriebenen mehrtägigen Intervall festgehalten werden.

Bei Berücksichtigung dieser längst bekannten Grundsätze ist die Strophanthintherapie so ungefährlich, wie die perorale Behandlung. Seit der letzten Veröffentlichung des einen von uns über die Bedeutung der Strophanthinbehandlung zur Beseitigung schwerer Schlaflosigkeit bei Herzinsufficienz haben wir, zum größten Teil gemeinsam, rund 5000 Injektionen bei Herzkranken gemacht. Außer geringgradigen Nebenwirkungen geschilderter Art haben wir nie auch nur die Andeutung einer Gefahr erlebt. Wir haben es längst aufgegeben, die Kranken nach der Injektion noch zu überwachen, wie dies anfangs üblich war, und wissen aus der Literatur, daß eine Komplikation, die dem Strophanthin zur Last gelegt werden muß, sich regelmäßig während oder unmittelbar nach der Injektion geltend macht. Deshalb können und dürfen auch jene finalen Fälle, in denen der Exitus 6 bis 14 Stunden nach der Injektion auftrat, nicht, wie es anscheinend immer noch geschieht, dem Strophanthin zugeschrieben werden.

Aus dem weiten, nahezu das ganze Gebiet der Herzschwächezustände umfassenden Kreis müssen nur zwei Krankheitsformen ausgeschieden werden, für die sowohl bei Strophanthin, wie bei jeder Digitalismedikation Vorsicht geboten ist. Kranke, deren Coronarkreislauf geschädigt ist, und die wohl deshalb einer Verbesserung der Herzleistung nicht mehr gewachsen sind, antworten gelegentlich auf größere Digitalis- bzw. Strophanthindosen mit stärkeren subjektiven Herzbeschwerden und richtigen Angina

pectoris Anfällen. Hierher gehört offenbar der von Curschmann (24) angeführte Fall 1. Nur wenn bei Coronarsklerose gleichzeitig Herzschwäche mit ungleicher Blutverteilung besteht, ist Digitalis erlaubt und geboten und wird auch Strophanthin in kleinen Dosen nach unserer Erfahrung ohne Stenokardie vertragen.

Nicht durch seine direkte Wirkung auf das Herz, sondern indirekt durch die Ödemausschwemmung sahen wir von Strophanthin Schaden bei Kranken mit schwerer sekundärer Schrumpfniere und Urämiebereitschaft. Gleichzeitig mit Verbesserung der Herztätigkeit können die urämischen Symptome in den Vordergrund treten.

Die z. T. falsch gedeuteten Nebenwirkungen und die statt der falschen Dosierung dem Strophanthin als solchem zur Last gelegten Todesfälle, sowie eine gewisse Scheu, wie sie manchen Ärzten vor einer, übrigens sehr einfachen manuellen Methode eigen ist, scheinen trotz der zahlreichen zustimmenden Veröffentlichungen der Ausbreitung der intravenösen Therapie im Wege zu stehen. Neuerdings haben H. H. Meyer und Freund (31) vorgeschlagen, durch Zusatz von Novocain die gewebsreizenden Eigenschaften des Strophanthins auszuschalten. Im Gang befindliche Untersuchungen zeigen, daß diese subkutanen Injektionen selbst bei nicht mehr Hydropischen nicht ganz schmerzlos sind und schon aus dem publizierten Falle dürfte hervorgehen, daß die Wirkung später eintritt, als bei intravenöser Injektion.

## Literatur.

1. Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47. — 2. Petrescu, Therap. Monatsh. 1891. — 3. Liebermeister, Med. Klin. 1908, Beiheft 8; ebenso Düll, Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 6, S. 177. — 4. Edens, Die Digitalisbehandlung, Urban u. Schwarzenberg, 1915. — 5. Schottmüller, 31. Kongreß für innere Medizin, Referat über Sepsis. — 6. Mackenzie, Lehrbuch der Herzkrankheiten, 1910, übersetzt von Grote. — 7. Krehl, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 28. — 8. Fahrenkamp, Deutsches Arch. f. kin. Med. 1916, Bd. 120. — 9. Heinecke, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921, XIII. Jahrg., Heft 9, 10, 11. — 10. Fraenkel, Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 6 u. 7. — 11. Gottlieb u. Ogawa, Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 42 u. 43. — 12. Doll, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1922, XIII. Jahrg., H. 22. — 13. Moritz, Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Path., 2. Bd., 2. Abtlg. — 14. Eichhorst, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 327. — 15. Erich Mayer, Klin. Wochenschr., Jahrg. 1, Heft 1. — 16. Neumayer, Münchener med. Wochenschr. 1917, Nr. 8, S. 265. — 17. Faber, Münchener med. Wochenschr. 1919, Nr. 26, S. 716. — 18. Romberg, Lehrbuch d. Herzkrankh. 3. Aufl. — 19. H. H. Meyer u. Kaufmann, Med. Klin. 1917, Nr. 44 u. 45. — 20. Dietlen, Herz u. Gefäße im Röntgenbild, Verlag Seb. Ambr. Barth, Leipzig 1923. — 21. Hatcher u. Eggleston, The Journal of Pharmak. and exp. Therapeutics, 1912, Bd. 4, S. 112. — 22. Weil, Deutsches Arch. f. klin. Med. 119. — 23. Fahrenkamp, l. c. S. 15, Kurve 1 u. 2. — 24. Curschmann, Therap. Monatsh. 1916, Juniheft. — 25. Tietzen, Inaug.-Diss. 1914. — 26. Zimmermann, Inaug.-Diss. 1920. — 27. Fraenkel u. Schwartz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57, Heft 1 u. 2. — 28. Hoepfner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 485. — 29. Boos-Lewrence, The news Heart Remedies, Interstate Medic. Journ. 1911, No. 6. — 30. Rahn, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 133, 1920. H. 1 u. 2. — 31. H. H. Meyer u. Freund, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 37.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg und der
Medizinischen Poliklinik zu Rostock.

# Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Stärkepräparaten.

II. Mitteilung.

## Experimentelle Untersuchungen.

Von

Professor Dr. **E. Grafe** und Dr. **Otto-Martiensen.**

Die in der ersten Mitteilung [1]) beschriebene günstige Wirkung stark gerösteter Stärkepräparate auf die Glycosurie und Acidose Zuckerkranker wirft wie bei den analogen Befunden beim Karamel eine Fülle von Problemen auf.

Nur die wichtigsten seien hier kurz aufgezählt: Was wird aus der Stärke beim Rösten? Ändert sich der Nährwert? Wie ist die Resorption der Präparate im Körper? Was wird im intermediären Stoffwechsel daraus?

Schon für das Caramel, das aus dem chemisch wohlbekannten Zucker entsteht, mußten wir für die meisten Fragen die Antwort schuldig bleiben. Erst recht gilt das für die Veränderungen der Stärke, deren Konstitutionsformel auch heute noch nicht klargestellt ist.

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns [2]) zusammengestellt, was bis damals (1914) über die Chemie des Caramels bekannt war. Inzwischen haben die wichtigen Untersuchungen von Pictet und seinen Mitarbeitern aus den letzten Jahren, wie es scheint, einen erheblichen Schritt weitergeführt und zwar sowohl hinsichtlich des Caramels wie der Röstprodukte der Stärke. Des-

1) Vgl. dieses Arch. **143**, 1, 1923.
2) Dieses Arch. **116**, 437, 1914.

halb muß auf diese schwer zugänglichen Arbeiten hier kurz eingegangen werden. Pictet und Castan[1]) zeigten nämlich, daß Glucose durch Erhitzen auf 150—155° bei 15 mm Hg fast quantitativ in Glucosan übergeht. Die Ausbeute betrug 92 % der Theorie, die farblosen Blättchen schmelzen bei 108—109°, sind sehr hygroskopisch und schmecken bitter. Glucosan dreht stark nach rechts, reduziert alkalische Kupferlösung, rötet aber fuchsinschweflige Säure nicht. Kochen in wässriger Lösung führt zur Rückverwandlung in Glucose. Weit beständiger und der Zuckernatur mehr entkleidet ist das gleichfalls von Pictet und seinen Mitarbeitern hergestellte Lävoglucosan.[2])

Man kann es durch Destillation bei 12—15 mm Hg aus Cellulose oder Stärke bei Erhitzung auf 200—300° als dickes gelbes Öl erhalten. Stärke geht dabei zu 40 % in Lävoglucosan über, während aus Glycose, Dextrin und Maltose nur kleine Mengen erhalten werden können. Die Substanz dreht stark nach links, schmeckt gleichzeitig bitter und süß. Fehling'sche Lösung wird nicht reduziert, Jod nicht verfärbt, auch tritt weder durch Permanganat in der Kälte, noch durch Brom in der Wärme eine Oxydation ein. Hefe, Emulsin und Maltase sind wirkungslos. Eine Hydrolyse und Verwandlung in $\alpha$-Glucose läßt sich durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erreichen, während verdünnte Salpetersäure zur Oxalsäurebildung führt. Durch Erhitzen der Glucosane mit Zinkchlorid bei 135—140° entstehen unter gewöhnlichem Druck Polymerisationsprodukte, von denen Amè und J. Pictet bisher Tetraglycosan und Tetralävoglycosan hergestellt haben.

Wenn es auch sicher ist, daß bei der Röstung von Zucker sowie von Stärkearten eine große Menge der verschiedensten Substanzen entstehen, die zahlreiche Zwischenprodukte zwischen den unveränderten Kohlehydraten und vielleicht sogar amorpher Kohle darstellen, so besteht doch eine große Wahrscheinlichkeit, daß die von Pictet und seinen Mitarbeitern hergestellten Substanzen oder deren nächste Verwandte einen großen wenn nicht den größten Teil dieser Zwischenstufen darstellen.

Jedenfalls eröffnet sich hier die Aussicht, durch biologische Untersuchung solcher chemisch wohlcharakterisierter innerer An-

1) Compt. rend. de l'Acad. des scienc. **171**, 1920. Helv. chim. act. **3**, 640, 1920 und **4**, 319, 1921 ref. Chem. Centralbl. 1920, III, 621 und 879.

2) A. Pictet u. J. Sarasin, Compt. rend. **166**, 38, 1918. Helv. chim. act. **1**, 87, 1918. A. Pictet u. Cramer, ebenda **3**, 640, 1920, ref. Chem. Centralbl. III, 878, 1920.

hydride des Zuckers bzw. der Stärke vorwärts zu kommen. Studien in dieser Richtung sind von uns bereits begonnen. Wegen der Schwierigkeit der Materialbeschaffung können sie aber nur langsam fortschreiten.

Wenn wir somit hinsichtlich der Kenntnis der Art der chemischen Umwandlungen, welche die Stärke beim starken Rösten erfährt, noch ganz im Anfang stehen, können wir über die energetischen Veränderungen heute schon sichere Angaben machen. Wie zahlreiche Verbrennungen in der Berthelot'schen Bombe ergaben, nimmt der Kaloriengehalt der Röstpräparate annähernd entsprechend dem Wasserverlust zu.

Folgende Beispiele für verschiedene Präparate mögen das illustrieren.

Tabelle 1.

| | | |
|---|---|---|
| Reis: | 1 g roh (wasserfrei) | 1 g geröstet (wasser- u. fettfrei) |
| | 4387,9 cal. | 4846,0 cal. |
| | 4301,2 „ | 4883,9 „ |
| | | 4974,0 „ |
| | | 4944,0 „ |

| | |
|---|---|
| Toast: | 1 g (wasser- u. fettfrei) |
| | 4324,6 cal. |
| | 4322,2 „ |
| | 4336,3 „ |
| | 4344,4 „ |
| | 4254,7 „ |

Je nach der Art der Herstellung finden sich gewisse Differenzen, aber sie bewegen sich nur in mäßigen Grenzen und die Tatsache, daß die Zunahme ähnlich wie beim Caramel annähernd dem Gewichtsverlust beim Erhitzen des Substanz behufs Röstung entspricht, deutet darauf hin, daß es sich bei der Veränderung wohl im wesentlichen um hydrolytische Prozesse handeln muß, bei denen die Wärmetönung sich nur unerheblich verändert. Die Zahlen sprechen auch auf das Deutlichste dagegen, daß etwa eine völlige Verkohlung eingetreten ist, denn der Brennwert der Kohle [1]) liegt bei 7—8000 Kalorien, nur die Braunkohle hat erheblich niedrigere Zahlen.

Wir erwähnen dies nur, weil Lichtwitz in der Diskussion zum Vortrage des einen von uns [2]) die seltsame und unzutreffende Ver-

1) Vgl. die Tabellen von Bornstein u. Landolt (Coks 2 B. 6900 Cal. Anthricit 8400).

2) Verh. d. 33. Kongr. f. inn. Med. S. 249, 1921.

mutung äußerte, daß die gute Wirkung der gerösteten Kohlehydrate auf ihrer weitgehenden Umwandlung in Kohle beruhen könnte.

Um ein Bild von der Güte der Ausnutzung der Röstprodukte zu erhalten, wurden in mehreren Fällen exakte Ausnutzungsversuche vorgenommen, für welche Tabelle 2 Beispiele bringt.

Tabelle 2. Ausnutzungsversuche.

| Patient | Kohlehydrat-einfuhr | Stuhl | | Der lufttrockene Stuhl enthält: | | | | | Ausnutzung in % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | naß g | lufttrocken g | $H_2O$ % | Fett % | Eiweiß % | Restkohlehydrat % | Restkohlehydrat g | |
| R. | 500 g Toast (in 2 Tagen) | 402 | 335 | 10,0 | 27,1 | 20,0 | 42,9 | 143,72 | 71,25 |
| Z. (Cystitis) | 450 g Toast (in 2 Tagen) | 56,1 | 31,8 | 5,65 | 17,07 | 29,63 | 47,65 | 15,15 | 96,6 |
| K. (Gutachten) | 350 g Toast (in 2 Tagen) | 396 | 107,5 | 7,37 | 15,55 | 30,5 | 56,58 | 60,82 | 82,7 |
| P. (Diphtherie) | 600 g Reis (in 3 Tagen) | ? | 165,5 | 6,05 | 11,80 | 36,69 | 45,46 | 75,24 | 87,5 |
| Kr. (Dem. praecox) | 4 × {400 g rohe = 160 g geröstete Kartoff.} = 640 g ger. Kost in 4 Tagen | 480 | 95 | 8,1 | 17,4 | 30,8 | 43,7 | 41,4 | 93,5 |

Da eine quantitative Methode zur Bestimmung der Stärke nebst ihrer Röstprodukte nicht existiert, wurde in der Weise vorgegangen, daß in der Nahrung die zu prüfende Substanz (Toast, gerösteter Reis, geröstete Kartoffeln usw.) als einzigstes Kohlehydrat neben Fleisch, Käse, Speck, Bouillon, Eier gegeben wurde, nur vereinzelt kam etwas Salat oder Mehl hinzu. Dann wurde in der durch Carmin abgegrenzten 2—4-tägigen Versuchsperiode der Kot getrennt von Urin quantitativ aufgefangen und in üblicher Weise auf dem Wasserbad unter schwachem Ansäuern eingedampft, zermahlen, und in dem Pulver $H_2O$, Fett und Eiweiß (N×6,25) bestimmt. Die Menge Trockensubstanz, welche nach Abzug von Fett und Eiweiß übrig blieb, wurde als nicht resorbierter Rückstand der gerösteten Kohlehydrate angesehen. Das ist streng genommen nicht richtig, da sie außerdem Salze, Aminosäuren und Restsubstanzen verschiedenster Art enthält. Die Rückstände der Röstprodukte sind deshalb tatsächlich etwas kleiner, doch wählten wir absichtlich diese Berechnung, weil so für uns ungünstigere, maximale Werte herauskommen.

Wie die Zahlen im letzten Stab zeigen, war die in der skizzierten Weise bestimmte Ausnutzung sehr gut. Sie schwankte zwischen 71,25 und 96,9 %, im Durchschnitt waren es 86,3 %.

Die relativ schlechte Ausnutzung im ersten Falle hat darin ihren Grund, daß bei diesem schweren Falle von echtem Pankreasdiabetes (vgl. die Krankengeschichte in der 1. Mitteilung) durch weitgehende Nekrose auch die äußere Sekretion der Drüse stark gelitten hatte, was vor allem auch in dem hohen Fettgehalt des Stuhles zum Ausdruck kam.

Aus den geschilderten Untersuchungen geht hervor, daß $^3/_4$—$^{19}/_{20}$ der gerösteten Kohlehydrate im Stuhl nicht wiedergefunden werden. Ein kleiner Teil mag durch Bakterien zersetzt sein, aber quantitativ dürfte die Menge wohl kaum in Betracht kommen, da ähnlich wie beim Caramel auch die Röstprodukte der Stärke das Bakterienwachstum hemmen, was auch in dem kaum fäkulenten Geruch der Stühle zum Ausdruck kommt.

In welcher Weise der Abbau und demgemäß die Resorption im Darme erfolgt, ist vorläufig noch unbekannt. Soweit die Stärke noch unverändert bleibt, kommt es natürlich unter dem Einfluß der Pankreasdiastase zur hydrolytischen Spaltung und Resorption als Zucker. Die durch Röstung veränderte Stärke scheint dagegen weder durch Diastase noch durch Hefe noch durch Trypsin spaltbar zu sein. Da die Röstprodukte zum großen Teil wasserlöslich sind, bei der Satrose, einem von Schering hergestellten Röstmehl des Weizens z. B. zu 40—60 %, so besteht die Wahrscheinlichkeit, daß diese als solche resorbiert werden. Bei dem nicht wasserlöslichen Rest müssen wohl noch andere Umwandlungen vorher vor sich gehen. Auch hier kann hoffentlich das Studium der Glucosane eine gewisse Aufklärung bringen. Vollends in Dunkel gehüllt ist das Schicksal der resorbierten Stoffe im intermediären Stoffwechsel.

Um hier gewisse Anhaltspunkte zu bekommen, stellten wir bei einzelnen Diabetikern vor und nach Darreichung der gerösteten Kohlehydrate mehrstündige Respirationsversuche in dem von dem einen von uns näher beschriebenen Apparate [1]) an, in der Hoffnung, eine spezifisch-dynamische Wirkung oder Veränderungen im respiratorischen Quotienten zu finden. Wir verwandten dabei möglichst schwere Diabetiker, die teils durch die Schwere ihrer Krankheit, teils durch längere Kohlehydratkarenz sehr niedrige Nüchternquotienten boten.

In Tabelle 3 sind die diesbezüglichen Versuche zusammengestellt.

---

1) Vgl. E. Grafe in Abderhaldens Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden Abt. IV, T. 10, Lief. 102, 1923.

**Tabelle 3. Langdauernde Respirationsversuche mit caramelisierten Kohlehydraten (Toast und Zucker).**

| Zahl | Respirat.-Versuch Nr. | Datum 1921 | Personalien | Art der Kohlehydratzufuhr | Dauer des Resp.-Vers. Std. | ccm $CO_2$ im Versuch pro kg u. 1' | ccm $O_2$ pro 1 kg u. 1' | RQ | Verhalten gegenüber dem Nüchternzustand: hinsichtlich $CO_2$ % | hinsichtlich $O_2$ % | hinsichtlich RQ % | Zuckerausscheidung g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | M 531 | 22. 3. | A. Hen., 34 J., m. | nüchtern | 3 | 2,795 | 3,588 | 0,779 | — | — | — | 0 | Lag ganz ruhig |
| | M 532 | 23. 3. | 55,7 kg. 170 cm groß. 74—60 Puls. 10—8 Respiration. 36,0° Temp. | 150 g Toast (ohne Butter) rasch hintereinander gegessen | 3 | 2,713 | 3,505 | 0,774 | — 4 | — 3 | — 0,005 | 19,8 | „ |
| | | | | | 2 | 2,745 | 3,286 | 0,835 | — 2 | — 10 | + 0,056 | | „ |
| 2. | M 541 | 15. 4. | L. Kr., 49 J., m. | nüchtern | 2 | 3,096 | 3,98 | 0,778 | — | — | — | 0,456 | „ |
| | M 542 | | 69,5 kg. 175 cm groß. 76 Puls. 36,5° Temp. | 100 g Toast (ohne Butter) rasch gegessen | 3 | 2,728 | 3,582 | 0,762 | — 12 | — 10 | — 0,012 | 11,7 | „ |
| 3. | M 567 | 31. 5. | L. Ack., 63 J., w. | nüchtern | 2 | 2,833 | 3,832 | 0,739 | — | — | — | 0 | „ |
| | M 568 | | 63,5 kg. 155 cm groß. 80 Puls. 36,5° Temp. | 52 g Toast (ohne Butter) gegessen | 4 | 2,803 | 3,687 | 0,760 | — 1 | — 3 | + 0,021 | 0 | „ |
| 4. | M 609 | 28. 9. | P. Schanz, 42 J., m. | nüchtern | 2 | 2,799 | 4,014 | 0,697 | — | — | — | 2,87 | vollständig ruhig |
| | M 610 | | 46,5 kg. 169 cm groß. 97 Puls. 36,1° Temp. | 105 g Toast in 500 ccm Bouilllon (ohne Fett) | 3 | 3,044 | 4,098 | 0,742 | + 8 | + 2 | + 0,045 | 9,8 | |
| 5. | M 584 | 30. 6. | M. Scharf, 41 J., w. | nüchtern | $4^3/_4$ | 3,481 | 4,865 | 0,716 | — | — | — | 9,0 | „ |
| | M 588 | | 34,5 kg. 148 cm groß. 64—76 Puls. 36,2° Temp. | 150 g Rohrzuckercaramel in der 1. Stunde langsam getrunken | 3 | 3,675 | 4,878 | 0,753 | + 6 | ± 0 | + 0,037 | 2,31 | „ |
| 6. | M 601a | 30. 7. | E. Wi., 41 J., w. | nüchtern | 2 | 3,542 | 5,129 | 0,691 | — | — | — | 9,6 | sehr ruhig |
| | M 601b | | 46,3 kg. 159 cm groß. 80 Puls. 36,0° Temp. | 100 g Caramel in 280 ccm Kaffee langsam getrunken | 3 | 5,086 | 6,892 | 0,738 | + 43,6 | + 34,4 | + 0,047 | 11,0 | zeitw. unruhig, setzt sich häufiger auf |

Es handelt sich um 4 Versuche mit Toast und außerdem noch um 2 Vergleichversuche mit caramelisiertem Rohrzucker. Wir wählten darum den Toast, weil hier eine weitgehende Röstung auch ohne Zusatz von Fett möglich ist. Fettfreiheit ist aber zur Gewinnung klarer Resultate notwendig, da der niedrige respiratorische Quotient bei Fettverbrennung (0,707) eventuelle Steigerungen durch die geröstete Stärke maskieren könnte. Die Ergebnisse sind, ähnlich wie bei den früheren Beobachtungen mit Caramose, hinsichtlich der respiratorischen Quotienten nicht eindeutig. Dreimal ist es zu einer ausgesprochenen Steigerung (bis maximal 0,056) gekommen, im 1. Versuche allerdings erst in der 2. Versuchshälfte. Im 2. Versuche resultierte dagegen ein geringfügiger Abfall (— 0,012), der wohl noch fast in die Fehlergrenze der Methode hineinzurechnen ist. Jedenfalls liegt hier im Gegensatz zu den anderen Versuchen keine Steigerung vor. Allerdings ist zu bedenken, daß bei längerer Dauer der Nüchternheit der Wert des respiratorischen Quotienten dem Fettwert 0,707 sich mehr genähert hätte, so daß im Vergleich dazu vielleicht doch eine gewisse Erhöhung auch in diesem Falle eingetreten ist. Die meist vorhandenen Erhöhungen beweisen zweierlei. Erstens, daß die Röstprodukte mindestens zu einem großen Teile im intermediären Stoffwechsel verbrannt sind, weil unverändertes Mehl bei derartigen Kranken keine Änderung zu machen pflegt (vgl. z. B. Rolly[1]). Zweitens aber können die verbrannten Stoffe, falls es zu einer vollständigen Oxydation gekommen ist, nur z. T. innere Anhydride der Stärke gewesen sein, denn der respiratorische Quotient der letzteren müßte genau wie bei dem Ausgangsmaterial 1,0 sein.

Etwas anders fielen kurzdauernde Versuche mit dem Scheringschen Röstmehlpräparat Satrose aus. Herr Prof. A. Loewy-Davos hat derartige Untersuchungen mit der Zuntz-Geppert'schen Methodik angestellt und uns seine Protokolle darüber in liebenswürdiger Weise für diese Arbeit zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm zu großem Dank verpflichtet sind.

Tabelle 4 bringt einen solchen Versuch. Aus ihm geht hervor, daß hier eine geringe allerdings bald vorübergehende spezifisch-dynamische Wirkung in 1—2 Stunden nach Darreichung von 90 g Mehl in die Erscheinung tritt (der $O_2$-Verbrauch steigt von 178,56 ccm pro 1 Min. und kg auf max. 193,29 ccm pro 1 Min. und kg). Viel stärker und langdauernder ist aber der Einfluß auf den respirato-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. **105**, 494, 1912.

rischen Quotienten, der während der ganzen Versuchszeit um ca. 0,1 höher lag wie im Nüchternzustand (Steigerung von 0,783 auf max. 0,9031). Um das von dem einen von uns früher festgestellte wechselnde Bild des Einflusses caramelisierten Zuckers [1]) klarer herauszuarbeiten, bringen wir noch 2 Versuche mit geröstetem Rohrzucker. In Übereinstimmung mit den meisten früheren Beobachtungen und den Befunden bei Toast ist auch hier die Steigerung RQ sehr deutlich ausgesprochen, während eine sichere spezifisch dynamische Wirkung auch hier fehlt. Die Steigerung im 2. Versuch ist wohl der Hauptsache nach, wenn nicht ganz auf die motorische Unruhe der Kranken zurückzuführen. Stärkere Steigerungen wurden früher nur bei sehr großen Dosen (300 g) beobachtet.

Tabelle 4.

Zuntz-Geppertversuche von A. Loewy nach Aufnahme von Satrose.

| Bemerkungen | Atmvol. pro Min. ccm | In Exspirationsluft | | pro Min. ccm | | RQ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $CO_2$ % | $O_2$-Defizit % | $CO_2$-Ausscheidung | $O_2$ Verbrauch | |
| 1. Normalversuch Verzehrt 90 g des Mehls, d. h. $^9/_{10}$ des Breies um $10^{40}$ bis $10^{55}$ h | 3578,4 | 3,905 | 4,99 | 139,73 | 178,56 | 0,7826 |
| 2. Versuch $11^{30}$ h = $^3/_4$ Std. nach Mahlzeit | 4116,1 | 4,105 | 4,69 | 168,97 | 193,05 | 0,8753 |
| 3. Versuch $11^{40}$ h, d. h. ca. 1 Std. nach Mahlzeit | 4229,5 | 4,08 | 4,57 | 172,56 | 193,29 | 0,8928 |
| 4. Versuch $12^{50}$ h, d. h. 2 Std. nach Mahlzeit | 4038,7 | 4,10 | 4,54 | 165,59 | 183,36 | 0,9031 |
| 5. Versuch $1^{00}$ h, d. h. $2^1/_4$ Std. nach Mahlzeit | 3945,2 | 3,905 | 4,46 | 154,06 | 175,95 | 0,8756 |
| 6. Versuch $1^{50}$ h, d. h. 3 Std. nach Mahlzeit | 3691,4 | 4,11 | 4,79 | 151,72 | 176,82 | 0,858 |
| 7. Versuch $2^5$ h, d. h. $3^1/_4$ Std. nach Mahlzeit | 3671,5 | 4,22 | 4,74 | 154,90 | 174,03 | 0,8903 |

1) Grafe, l. c.

Erwähnt sei, daß prinzipielle Unterschiede hinsichtlich der Wirkung auf den Gaswechsel zwischen Gesunden und Diabetikern früher nicht festgestellt werden konnten. Das spricht dafür, daß das Caramel auch im diabetischen Organismus nicht wesentlich anders verarbeitet wird wie beim Gesunden. Am erstaunlichsten ist, daß auch hier die respiratorischen Quotienten nie sich der Einheit näherten. In einem Falle war er z. B. nach 250 g Caramose von Merck nur 0,797.

Um den zu erwartenden respiratorischen Quotienten berechnen zu können, wurden von verschieden wasser- und zuckerfreien Caramelpräparaten, die teils von uns selbst bereitet, teils von der Firma Merck uns in liebenswürdiger Weise hergestellt wurden, Elementaranalysen gemacht. Die Zusammensetzung von 6 derartigen Präparaten, deren Zahlen wir hier als Beispiele geben, waren folgende:

| | C | H | $O_2$ |
|---|---|---|---|
| Nr. 1 Präparat Merck II | 45,87 % | 6,20 % | 47,93 % |
| „ 2 „ „ III | 42,32 „ | 6,37 „ | 51,31 „ |
| „ 4 „ Nr. P. (dialysiert) | 43,34 „ | 6,64 „ | 50,00 „ |
| „ 6 „ IV „ | 42,85 „ | 6,23 „ | 50,92 „ |
| „ 7 „ Nr. B „ | 45,46 „ | 6,44 „ | 48,10 „ |
| „ 8 „ „ C „ | 44,90 „ | 6,14 „ | 48,96 „ |
| Zusammensetzung der Caramelpräparate im Durchschnitt | 44,12 % | 6,34 % | 49,54 % |
| Zusammensetzung des Glycogens $(C_6H_{10}O_5)n$ | 44,42 „ | 6,22 „ | 49,36 „ |

Der Vergleich der durchschnittlichen Zusammensetzung der verschiedenen Caramelpräparate, gleichgültig, ob sie dialysiert oder nicht dialysiert waren, mit der Elementaranalyse der Stärke (Glycogen) ergibt eine so weitgehende Übereinstimmung, daß auch dem Caramel annähernd die gleiche empirische Formel zukommt, so daß auch hier Anhydride des Zuckers vorliegen müssen. Der respiratorische Quotient ist bei vollständiger Verbrennung auch ungefähr 1,0. Bei unseren Mehlen haben wir entsprechende Analysen nicht durchgeführt, doch zweifeln wir nicht daran, daß hier annähernd gleiche Zahlen erhalten werden. Für den wasserlöslichen N-freien Teil der Satrose beträgt nach liebenswürdiger Mitteilung von Herrn Dr. Dohrn von der Firma E. Schering die Zusammensetzung: 41—42 % C, 6,2 % H, 51,8—52,8 % $O_2$.

Wir stehen somit der zunächst schwer deutbaren Tatsache gegenüber, daß die gerösteten Kohlehydrate im Organismus des Menschen — und für gesunde und phloridzinvergiftete Tiere gilt,

wie an anderer Stelle gezeigt werden soll, das Gleiche — andere Gaswechselwerte ergeben, wie sie nach der Formel zu erwarten waren. Es kann das die verschiedensten Gründe haben. Zunächst könnte die Resorption dieser Substanzen im Darme viel langsamer vor sich gehen wie bei gewöhnlichen Kohlehydraten, die als Zucker entweder gleich oder nach vorheriger hydrolytischer Spaltung rasch resorbiert werden, dann würde die Wirkung auf den respiratorischen Quotienten in viel schwächerer, dafür aber länger sich hinstreckender Steigerung sich geltend machen, oder aber die Präparate erfahren schon im Darme eine starke Veränderung. Daß letzteres eine größere Rolle spielt, möchten wir nicht annehmen, da die Röstpräparate außerordentlich widerstandsfähig gegen Fermente aller Art sind und wie frühere Reagensglasversuche zeigen, auch durch Bakterien, deren Wachstum meist sehr ungünstig beeinflußt wird, nur schwer und langsam angegriffen werden.

Gerade diese Beobachtungen sowie die Tatsache, daß die Röstprodukte zum großen Teil dialysabel sind, vom Ultrafilter zurückgehalten werden und darum wahrscheinlich nicht sehr rasch durch die Darmwand hindurchtreten können, sprechen für die erste Alternation. Vielleicht führen hier länger dauernde Respirationsversuche und vor allem Zuckerbestimmungen im Pfortaderblut weiter. Für Untersuchungen in letzterer Richtung genügt aber nicht die Analyse mit einer gewöhnlichen Reduktionsmethode, sondern es müssen, da bei der Caramelisierung Substanzen entstehen, die reduzieren, aber nicht vergären, Reduktionsfähigkeit und wahrer Blutzucker nebeneinander bestimmt werden, wozu der eine von uns mit Langhans eine geeignete Mikro-Methode ausgearbeitet hat.[1])

Des weiteren ist festzustellen, ob die Röstprodukte Glycogenbildner sind. Eine eben erschienene Arbeit von Laquer[2]) aus Embdens Institut spricht nicht dafür, denn die Milchsäurebildung im Muskel nach Caramosezufuhr nahm kaum zu. Immerhin könnte die Leber sich hier anders verhalten.

Ganz besonders wichtig sind hier überall, wie schon oben erwähnt, Versuche mit dem chemisch wohl definierten Lävoglucosan.

In den kurz skizzierten verschiedenen Richtungen soll versucht werden, das große Dunkel, in das vorläufig noch das Schicksal der gerösteten Kohlehydrate im normalen und diabetischen Organismus gehüllt ist, aufzuhellen.

1) Vgl. Naturforsch. u. Mediz. Gesellsch. zu Rostock. Sitzung vom 8. II. 1923. Protokoll Münchener med. Wochenschr. S. 82, 1923 u. G. Langhans, Versuche zur Mikrobestimmung des wahren Blutzuckers vermittels Gährung. Inaug.-Diss. Rostock 1922.

2) Zeitschr. f. phys. Chem. 122, 26, 1922.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Über die Behandlung Zuckerkranker mit gerösteten Kohlehydraten.

## III. Mitteilung.

## Blutzuckeruntersuchungen.

Von

Dr. **H. Magin** und Dr. **K. Turban**

ehem. Vol.-Assist. der Klinik früher Assistent der Klinik.

(Mit 2 Kurven.)

Um die von E. Grafe[1]) festgestellte und von anderen Seiten bestätigte merkwürdig günstige Wirkung stark gerösteter Kohlehydrate auf Glycosurie und Acidose in ihrem Mechanismus weiter aufzuklären, sind Blutzuckerbestimmungen dringend erforderlich. Dr. de Bloome-Amsterdam nahm im Sommer 1914 an der hiesigen Klinik bereits derartige Untersuchungen mit Caramel in Angriff, doch konnten sie wegen des Kriegsausbruches nicht zum Abschluß gebracht werden. Immerhin ging schon aus ihnen hervor,[2]) daß der Blutzuckeranstieg bei weitem nicht so stark ist, wie bei unverändertem Zucker, und auch meist rascher abklingt. Nach dem Kriege nahmen wir die Versuche wieder auf und dehnten sie auch auf geröstete Stärkearten aus.

Zur Verwendung kam die Bang'sche Mikromethode, mit der stets 2 bis auf 0,01 % übereinstimmende Doppelbestimmungen vorgenommen wurden. Die Untersuchungen wurden morgens früh nüchtern angestellt. Im unmittelbaren Anschluß an die ersten Bestimmungen bekamen dann die Kranken 75—150 g geröstete Kohlehydrate: Caramel, in der von Grafe angegebenen Weise dargestellt oder in Form der Merck'schen Caramose, oder stark geröstete Haferflocken, Gries, Reis, Kartoffeln. Die

1) Münchener med. Wochenschr. 1433, 1914. Deutsches Arch. f. klin. Med. 116, 437, 1914. Verh. d. Kongr. f. Innere Med. S. 249, 1921, siehe auch die beiden vorhergehenden Mitteilungen in diesem Archiv.

2) Vgl. Grafe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 116, 460, 1914 u. den Versuch Nr. 8 in Tab. I auf S. 98 u. 99 dieser Arbeit.

Tabelle I. Blutuntersuchungen

| Vers.-Nr. | Datum | Name | Charakteristik des Falles | Caramelzufuhr | nüchtern | ¼ Std. n. Mahlz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24. I. 20 | Irma H. | Bei Aufnahme 5% Zucker. Aceton u. Acetessigs. ++. Zuckerfrei entlassen mit Toler. f. 40 g Brot | 150 g caramel. Zucker | 0,210 | 0,339 |
| 2 | 5. II. 20 | Mathilde Z. | Anfangs 0,5% Zucker, Spur Acetessigs. Mit 0,5% entlassen bei 150 g Brot u. 200 g Kartoffeln | „ | 0,096 | 0,102 |
| 3 | 18. IV. 20 | Engelhard S. | Anfangs 4% Zucker. Spur Aceton. Entlassen mit Spur Zucker bei 50 g Brot | 100 g caramel. Zucker | 0,200 | 0,262 |
| 4 | 9. X. 20 | Anna W. | Anfangs 5% Zucker. Aceton u. Acetessigs. +. Entlassen völlig frei bei 100 g Brot | „ | 0,239 | 0,285 |
| 5 | 20. X. 20 | Simon H. | Immer 1—5% Zucker. Wurde nie zuckerfrei. Komplikation: Lungengangrän | 150 g caramel. Zucker | 0,150 | 0,284 |
| 6 | 17. II. 21 | Emil Sch. | Anfangs ca. 2% Zucker ohne Aceton. Dann bei 200 g Brot zuckerfrei | 200 g caramel. Zucker | 0,166 | 0,250 |
| 7 | 17. II. 21 | Ferdin. K. | Anfangs 2—3% Zucker, Spur Aceton, dann bei 120 g Brot zuckerfrei | 100 g caramel. Zucker | 0,211 | 0,244 |
| 8[1]) | 15. IV. 14 | Emil Schu. | Anfangs 3—4% Zucker, Aceton u. Acetessigs. ++. Dann bei 100 g Brot völlig frei | 150 g caramel. Zucker | 0,14 | ¼ Std. 0,17 |

Bereitung geschah in der in der ersten Mitteilung näher beschriebenen Art. In den meisten Fällen wurde am Vor- und Nachtage die Wirkung der gleichen Kohlehydratarten im gekochten Zustande auf den Blutzucker vergleichend festgestellt. Die Blutentnahmen geschahen meist nach ¼, ½, 1, 2—3, 6 und 9 Stunden nach Beendigung der möglichst rasch erfolgenden Nahrungsaufnahme. Während der gleichen Versuchsabschnitte wurde der Zuckergehalt in den entsprechenden Urinmengen

1) Diese Untersuchung wurde von Herrn Dr. de Bloome-Amsterdam schon 1914 angestellt. Für die Überlassung der Resultate sind wir ihm zu großem Danke verpflichtet.

nach Caramelzufuhr.

| Blutzuckergehalt % | | | | | | | | Harnzuckertiter % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ½ Std. n. M. | 1 Std. n. M. | 2 Std. n. M. | 4 Std. n. M. | nüchtern a. folgenden Tage | ½ Std. n. M. | 1 Std. n. M. | | | |
| 0,348 | 0,336 | 0,298 | 0,212 | 0,198 | | | | 0,2 | zuckerfrei |
| 0,117 | 0,136 | — | 0,108 | — | | | | 0,3 | zuckerfrei |
| 0,243 | 0,199 | 0,205 | 0,194 | 0,208 | 0,267 | 0,246 | | 0,2 | hat a. folgenden Tage 8 g Zucker erh. Zuckerfrei |
| 0,265 | 0,268 | 0,245 | 0,212 | 0,211 | | | | 0,2 | zuckerfrei |
| 0,298 | 0,315 | 0,295 | 0,320 | 0,295 | | | | 1,5 | fieberte (Lungengangrän) |
| 0,283 | 0,195 | 0,168 | 0,136 | | | | | 0 | zuckerfrei |
| 0,297 | 0,351 | 0,296 | 0,174 | | | | | 0 | zuckerfrei |
| ¾ Std. 0,15 | 1 Std. 0,175 | 1¼ St. 0,195 | 1¾ St. 0,185 | 2 Std. 0,15 | 2½ St. 0,18 | 2½ St. 0,16 | 7 Std. 0,16 | 1 | zuckerfrei |

prozentual und absolut titrimetrisch mit der Maquenne'schen Methode festgestellt.

In den Fällen, in denen der Hunger schlecht vertragen wurde, waren mittags kleine Mengen sehr kohlehydratarmer Gemüse gestattet, im übrigen unterblieb während der Untersuchungen jede Nahrungsaufnahme.

Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmungen nach Caramelzufuhr finden sich in Tabelle I zusammengestellt. Sie umfassen

**Tabelle II. Vergleichende Blutzuckeruntersuchungen bei Darreichungen von gerösteten und ungerösteten Mehlarten bei Diabetikern.**

| Vers.-Nr. | Datum | Name | Charakterisierung des Krankheitsfalles | Art u. Menge der Kohlehydratdarreichung | Blutzuckergehalt in % | | | | | | | Harnzucker während der Untersuchsperiode | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | nüchtern | ½ Std. p. c. | 1 Std. p. c. | 2 Std. p. c. | 3 Std. p. c. | 6 Std. p. c. | 9 Std. p. c. | | |
| 1 | 21. III. 21 | Fr. He. | Anfangs 4% Zucker und schwache Acidose, mit 20 g Toleranz entlassen | 100 g Toast | 0,167 | 0,225 | 0,250 | 0,222 | n.4Std. 0,190 | — | nach 24 Std. 0,172 | 0,4 % | |
| 2 | 22. III. 21 | EmmaUlr. | Mittelschwerer Fall mit leichter Acidose | „ | 0,150 | 0,277 | 0,288 | 0,237 | 0,180 | — | 0,74 | 0,9 % | |
| 3 | 14. IV. 21 | Chr. Beck | Mäßig schwer, Toleranz 50 g Brot | 150 g Toast | 0,24 | — | 0,38 | 0,36 | 0,28 | 0,21 | — | 26,43 g | |
| 4 | 15. IV. 21 | „ | „ | 225 g Einback | 0,22 | — | 0,33 | 0,39 | 0,41 | 0,28 | 0,22 | 53,9 „ | |
| 5 | 10. V. 21 | A. Zei. | Mäßig schwerer Fall mit geringer Toleranz, ohne Acidose | 75 g gew. Reis (trocken) | 0,12 | — | 0,27 | 0,25 | 0,19 | 0,14 | 0,12 | 8,0 „ | |
| 6 | 11. V. 21 | „ | „ | 75 g gerösteter Reis (trocken) | 0,12 | — | 0,19 | 0,26 | 0,18 | 0,15 | 0,12 | 2,53 „ | |
| 7 | 19. V. 21 | L. Ack. | Leichterer Altersdiabetes mit schließlich guter Toleranz | 100 g gewöhnlicher Gries (trocken) | 0,15 | — | 0,35 | 0,27 | 0,19 | 0,15 | 0,15 | 1,09 „ | |

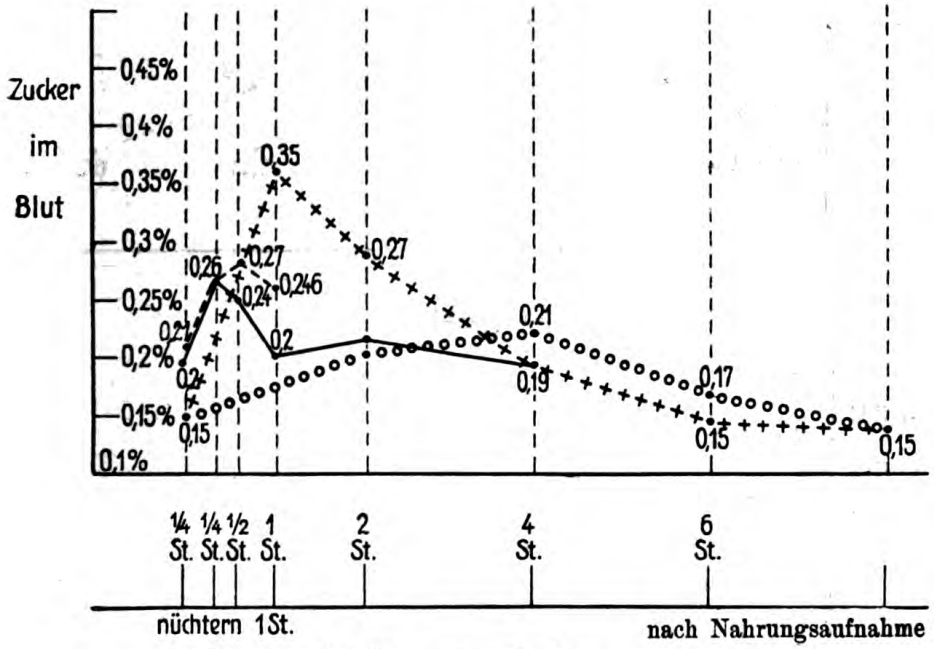
| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 20. V. 21 | „ | „ | 100 g gerösteter Gries (trocken) | 0.15 | — | 0,17 | 0,19 | 0,21 | 0,17 | 0,15 | 0,99 | „ |
| 9 | 13. V. 21 | „ | „ | 400 g gekochte Kartoffeln (roh) | 0,13 | — | 0,19 | 0,22 | 0,14 | 0,13 | — | 4,62 | „ |
| 10 | 14. V. 21 | „ | „ | 400 g stark gebrannte Kartoffeln (roh vorher gewogen) | 0,13 | — | 0,16 | 0,20 | 0,15 | 0,13 | — | 1,21 | „ |
| 11 | ? VI. 21 | M. Sch. | Mittelschwere Form mit anfangs starker Acidose | 150 g gew. Hafer (grühl, trocken) | 0,15 | — | 0,29 | 0,23 | 0,22 | 0,15 | — | 10,4 | „ |
| 12 | am nächsten Tage | „ | „ | 150 g stark gerösteter Hafer (trocken vorher gewogen) | 0,17 | — | 0,20 | 0,20 | 0,21 | 0,16 | 0,15 | 3,5 | „ |
| 13 | 3. VIII. 21 | K. Ker. | Ziemlich schwerer Fall mit geringer Toleranz | 150 g gew. Haferfl. (trocken) | 0,15 | — | 0,29 | 0,23 | 0,22 | 0,16 | 0,15 | 9,96 | „ |
| 14 | 4. VIII. 21 | „ | „ | 150 g stark geröst. Hafer (trocken) | 0,17 | — | 0,20 | 0,21 | 0,21 | 0,16 | 0,15 | 3,5 | „ |

8 Reihen an 8 verschiedenen Kranken. Um auch flüchtige Steigerungen zu fassen, wurden die ersten Bestimmungen hier regelmäßig schon $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach Einnahme des in Kaffee oder Tee aufgelösten Caramels vorgenommen. Tatsächlich beginnt der Anstieg schon sofort. Er erreicht vereinzelt (vgl. Nr. 3 und 4) schon nach $^1/_4$ Stunde, meist aber erst in der 2. halben Stunde den Gipfel. Schon in der 2. Stunde sind manchmal die Nüchternwerte wieder ungefähr erreicht (Nr. 3, 4, 6). Nach 4 Stunden spätestens hat der Blutzuckerspiegel in der Regel wieder den Ausgangspunkt erreicht oder hat ihn häufig (Nr. 3, 4, 6, 7, 8) sogar unterschritten. Eine auffallende Ausnahme davon machte nur der Kranke Simon (Nr. 5), doch bestand hier eine Komplikation mit Lungengangrän und hohen Temperatursteigerungen in den Mittagsstunden. Die höchste festgestellte Steigerung war 0,13 % (Nr. 1 und 7), wenn wir den eben besprochenen Fall Nr. 5 mit seinen Besonderheiten fortlassen; minimal waren es 0,04—0,045 (Nr. 2, 4, 8). Im ganzen hat es den Anschein, als ob die Steigerungen um so stärker ausfallen und um so länger andauern, je schwerer die Lage des Einzelfalles ist. In allen Fällen bleiben die Steigerungen gewaltig zurück hinter den Ausschlägen nach ähnlich hohen Traubenzuckergaben. Um unsere Kranken nicht zu schädigen und weil die Verhältnisse ja durch zahlreiche frühere Arbeiten bekannt sind, haben wir von solchen Versuchen Abstand genommen. Nur bei dem Kranken Engelhard S. (Nr. 3) wurde am folgenden Tage der Einfluß von 8 g Traubenzucker auf den Blutzuckergehalt geprüft. Wir wählten gerade diese Menge, weil das Reduktionsvermögen des verwandten Caramels 8 % betrug bei einem Gehalt an gärfähigem Zucker von 1 %. Es ergab sich nun die interessante Tatsache, daß 8 g Traubenzucker fast die gleiche Einwirkung auf den Blutzuckergehalt haben, wie 100 g Caramel, so daß der Gedanke nahe liegt, daß auch beim Caramel die Blutzuckersteigerung lediglich auf dem Gehalt an reduzierender Substanz beruht. Ob diese Vermutung richtig ist und ob es sich dabei um echten Zucker im Blut oder den Übertritt anderer nicht zuckerhaltiger Substanzen handelt, muß noch durch weitere, besondere Untersuchungen entschieden werden.

Tabelle II bringt die Resultate von 14 Blutzuckerprüfungen vor und nach Zufuhr der wichtigsten Stärkearten, die meist hintereinander in gewöhnlicher Zubereitung und nach vorheriger starker Röstung genossen wurden. Wie es nach den Harnbefunden von vornherein zu erwarten war, finden wir hier auch im Blute meistens deutliche Anstiege der Zuckerwerte und vor allem ein

langsames Absinken zur Nüchternbasis. Dabei besteht ein prinzipieller und dabei meist sehr erheblicher Unterschied zwischen den Werten nach Aufnahme gekochter und nach Darreichung stark gerösteter Stärkearten. Um die Unterschiede sinnenfälliger zu machen, haben wir für die Kranke L. Ack. (Nr. 7 und 8) die Blutzuckerwerte unten kurvenmäßig dargestellt. Wir sehen nach Darreichung von caramelisiertem Gries einen ganz anderen, viel flacheren Verlauf der maximal um 0,06 % über das Nüchtern-

Blutzuckerkurve I.

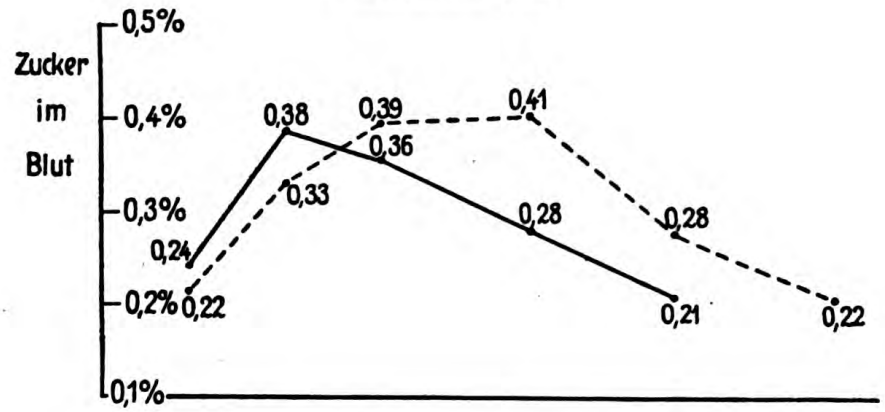



——— Kurve nach 100 g caram. Zucker.
– – – – – Kurve nach 8 g Traubenzucker.
+++++ Kurve nach 100 g Gries (trocken gekocht).
○○○○○ Kurve nach 100 g Gries (trocken, stark geröstet).

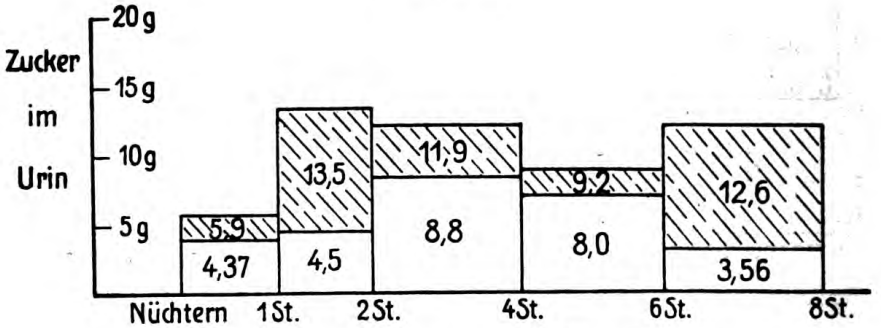
niveau sich erhebenden Kurve, während nach gekochtem Gries die Kurve schon in der 1. Stunde um 0,2 % steil ansteigt, um nach etwa 4 Stunden den Gipfel der anderen Kurve annähernd zu erreichen. In die gleiche Abbildung sind des Vergleichs halber noch die Kurven nach Caramel- und Traubenzuckerzufuhr (vgl. Tab. I Nr. 3) eingetragen. Daß die Blutzuckerkurven nach gekochten und gerösteten Stärkearten nicht immer den gleichen Verlauf nehmen, wie in der 1. Abbildung, zeigt die 2. Abbildung, in der eine Reihe mit Brot und Toast bei der ziemlich schweren Diabetikerin

Chr. Beck (Nr. 3 u. 4) zur Darstellung gekommen ist. Auch hier die erheblich größere, vor allem länger dauernde Erhebung des Blutzuckers nach Genuß des gekochten Kohlehydrates, aber die Gipfel entgegengesetzt gelagert wie in der 1. Abbildung. Warum dieses Versuchspaar, vor allem hinsichtlich des Brotes so aus der

Blutzuckerkurve II.




Harnzucker.




——— Blutzuckerkurve nach 150 g Toast

– – – – Blutzuckerkurve nach 225 gewöhnl. Brot

Zucker im Harn bei 150 g Toast ▭ 26,4 g,

später bei 225 g gewöhnlichem Brot ▨ 53,4 g.

Reihe fällt, läßt sich schwer sagen. Die geringsten Ausschläge ergaben die Versuche mit stark geröstetem Hafer (max. 0,04 % Steigerung [Nr. 12 und 14] und mit stark geröstetem Gries (max. 0,06 % Steigerung [Nr. 8]). Im vorletzten Stabe sind die Gesamtzuckermengen im Harn während der ganzen Versuchsperioden ein-

getragen. Ein Beispiel für das Verhalten in den einzelnen Versuchsabschnitten geben die Eintragungen in der obigen Zeichnung. Im ganzen bestand, wie ja von vornherein zu erwarten war, ein gewisser Parallelismus zwischen Blut- und Harnzucker. Stets lag auch der letztere nach den gerösteten Produkten niedriger, gewöhnlich um ca. $^1/_8$, nur da, wo beide Werte sich 0 stark nähern, wie bei Nr. 7 und 8, sind die Differenzen geringer.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen geht klar hervor, daß die gerösteten Kohlehydrate in den intermediären Stoffwechsel eintreten und einen deutlichen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel ausüben. Diese Einwirkung ist aber, besonders beim Caramel, sehr gering und flüchtig, vor allem im Vergleich zu den nicht gerösteten Kohlehydraten der gleichen Art. Der geringe oder gar fehlende Einfluß auf die Glycosurie findet dadurch seine Erklärung, während über die Art der Wirkung und das Verhalten im intermediären Stoffwechsel daraus noch nichts Näheres geschlossen werden kann.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. B.
(Direktor: Professor Dr. L. Aschoff.)

# Über einen intra vitam histologisch untersuchten Fall von hochgradiger lipoider Verfettung der Niere.

Von

Dr. med. **Karl Heusler,**
Volontär-Assistent.

Der Begriff der Lipoidnephrose ist noch immer lebhaft umstritten. Wieweit spielen allgemeine Stoffwechselstörungen, wieweit lokale entzündliche Prozesse in der Niere selbst eine Rolle? Man weise darauf hin, daß wir auch klinisch solche Fälle von Cholesterinesterverfettung der Nieren einmal durch einen vermehrten Cholesteringehalt des Blutes, dann auch durch das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen im Harn schon beim Lebenden diagnostizieren können. Chauffard und Grigaut haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß der Cholesteringehalt bei chronischen Nephritiden im Blut ansteigt. Systematische Untersuchungen von Stepp und Port haben ergeben, daß speziell die Beteiligung der gewundenen Kanälchen bei bestimmten Formen des Morbus Brightii zu einer Hypercholesterinämie führen. Die höchsten Werte sollen bei genuinen Nephrodystrophien und bei subakuten glomerulotubulären Nephritiden gefunden werden. Bei länger dauernden Erkrankungen soll der Cholesterinspiegel wieder sinken. Bei ausgesprochener sekundärer Schrumpfniere wurde von den Autoren meist keine Erhöhung festgestellt, desgleichen nicht bei Sklerosen. Auf das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen im Harn und ihre diagnostische Verwertbarkeit wiesen besonders Munk, Genck, Groß und Knack, sowie Kollert und Finger hin. Allerdings sind die Regeln, die diese Autoren bezüglich des Auftretens von Harnlipoiden aufstellen, noch sehr aus-

einandergehend. Während Munk behauptet, doppelbrechende Substanzen nur in subakuten und chronischen Stadien von Glomerulusnephritiden, sowie bei reinen „Lipoidnephrosen“ (Munk) im Harn gefunden zu haben, wollen Genck und Knack ihr Auftreten auch im akuten Stadium der Glomerulonephritis bemerkt haben. Genck lehnt nicht nur aus diesem Grunde, sondern auch wegen der großen Unregelmäßigkeit im Auffinden von Lipoiden im Harn ihre diagnostische Verwertbarkeit ab. Nur das geht bis jetzt ziemlich einheitlich aus allen Untersuchungen hervor, daß man als hauptsächliche Grundlage für eine Cholesterinablagerung eine Erkrankung der gewundenen Kanälchen ansehen muß, sei es nun primär als genuine Lipoiddystrophie, sei es sekundär nach Glomerulinephritiden auftretend. Ob nun die Hypercholesterinämie zu einer Infiltration der Epithelien der Niere und sekundärer Degeneration führt, oder ob eine primäre toxische Degeneration der Epithelien die Ursache für das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen in der Niere ist, kann noch nicht entschieden werden. Um den ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie — kranker Niere — und Lipoidurie aufzudecken, fehlt es bis jetzt noch fast ganz an Fällen vom Menschen, in denen Hypercholesterinämie, Cholesterinurie und das Vorhandensein einer Nephrodystrophie mit anisotroper Verfettung durch gleichzeitige klinische und histologische Untersuchung festgestellt wurden. Ich konnte einen Fall genauer bearbeiten, wo es mir intra vitam möglich war, nicht nur histologisch eine hochgradige Verfettung einer Niere festzustellen, sondern auch bei dem gleichen Falle im Laufe von 6 Monaten häufigere Urin- und Blutuntersuchungen vorzunehmen.

Bevor ich auf die Untersuchungsbefunde näher eingehe, möchte ich zunächst aus der Krankengeschichte dieses Falles, für deren Überlassung ich Herrn Dr. Reinhold, in dessen Behandlung die 41 Jahre alte Patientin seit 3 Jahren steht, zu ganz besonderem Danke verpflichtet bin, das Nötigste berichten.

Im Anschluß an einen Abort (??) und langwierige gynäkologische Eingriffe (Genaueres kann leider nicht mehr festgestellt werden) wurde Patientin mit 30 Jahren nierenkrank. 3—4 Jahre später seien die ersten sicheren Nierensymptome aufgetreten (Ödeme, urämische Erscheinungen). Ende April 1919 kam Patientin in die Behandlung von Herrn Dr. Reinhold. Schon damals traten häufig leichte urämische Attacken auf. Eine Herzhypertrophie war zu dieser Zeit schon vorhanden. Der Puls gespannt (70—80 in der Minute, bei urämischen Anfällen 100—120). Die Menge des Urins betrug in anfallsfreier Zeit 1000—1200 ccm in 24 Stunden mit einem spez. Gewicht von 1014—1015.

Eiweiß 2—4 ‰. Nie allgemeine große Ödeme, gelegentlich leichte Knöchelödeme. Zur Zeit der urämischen Attacken sehr spärlicher Harn, 10—12 ‰ E. Im Sediment immer weiße Blutkörperchen, zahlreiche rote Blutkörperchen. Zylinder wechselnd, von allen Arten (meist granulierte). Mehr und mehr traten nun die urämischen Attacken regelmäßig zur Zeit der Menses auf, mit heftigem Erbrechen und starkem Kopfweh. Das Bewußtsein war stets nur wenig getrübt. Keine Augensymptome. Mit Rücksicht auf die zunehmende Häufigkeit und Heftigkeit der Anfälle wurde im Februar 1921 Prof. Lexer konsultiert und am 17. Februar von ihm selbst die Dekapsulation der rechten Niere vollzogen.

Da am 25. Februar 1921 plötzlich starke Blutung aus der Operationswunde einsetzt und die Blutung durch Tamponade nicht zum Stehen kommt, so erfolgt die Exstirpation der ganzen rechten Niere durch Prof. Lexer.

Der damalige Befund des untersuchten exzidierten Nierenstückchens aus dem hiesigen Institut lautete: „Das mikroskopische Bild des übersandten Nierenstückchens ist ein ganz ungewöhnliches. Es handelt sich kurz gesagt, um eine hochgradige Xanthomatose der ganzen Nierenrinde. Die Harnkanälchen sind durch zahlreiche Einlagerungen xanthomatöser Zellhaufen verschiedenster Größe unregelmäßig auseinandergedrängt. Trotzdem ist keine Atrophie der Harnkanälchen aufgetreten, so daß man eher an eine Volumenvermehrung der ganzen Niere denken muß. Die erwähnten Zellhaufen bestehen aus sog. Pseudoxanthomzellen oder Schaumzellen. Sie sind mit einer ganz feintropfigen bei Formolfixierung kristallinisch umgelagerten Lipoidmasse, wahrscheinlich Cholesterinestern gefüllt. Die Niere selbst zeigt außerdem noch folgende Veränderungen. Es besteht hochgradige Arterio- und Arteriolosklerose mit ausgesprochener Fettinfiltration der Intima der Gefäße. Der Schwund der Glomeruli ist gering. Vereinzelt finden sich frische Veränderungen an den Glomeruli, die als reaktive gedeutet werden müssen. Das Parenchym zeigt hydropische Schwellung der Epithelien mit ziemlich ausgedehnten basalen Verfettungen, die der Färbung nach als Neutralfette anzusehen sind. Es handelt sich also um eine Arteriolosklerose mit gleichzeitig hochgradiger Störung des Cholesterinstoffwechsels. Höchstwahrscheinlich besteht eine Cholesterinämie, was noch zu prüfen ist."

Die später exstirpierte Niere wurde für eine weitere genauere Bearbeitung konserviert.

Nach einer sehr langsamen Rekonvalescenz wurde Patientin am 13. April 1921 aus der Chirurgischen Klinik entlassen. Blutdruck damals 210. Urinbefund 3 ‰ Eiweiß, im Sediment keine Zylinder.

Nachdem Patientin sich nun teils in der Sommerfrische, teils zu Hause eines relativ guten Gesundheitszustands erfreute (nur im August waren einige Tage lang Kopfschmerzen und leichte Ödeme aufgetreten), bekam sie am 18. Dezember 1921, also 10 Monate nach Exstirpation der anderen Niere wieder einen schweren urämischen Anfall mit kleinem gespannten Puls und heftigem Erbrechen. Seitdem traten wieder regelmäßige starke urämische Anfälle zur Zeit der Menses auf. Infolgedessen wurde Patientin Ende Februar d. J. zwecks Sterilisierung in der hiesigen

Frauenklinik bestrahlt. Starker Röntgenkater. Die Bestrahlung brachte jedoch keine Besserung, sondern im Laufe dieses Sommers traten wiederholt schwerste urämische Attacken mit bedrohlichen Herzschwächen und Kollapszuständen auf. Die einzig wirksame Therapie blieb hierbei der Aderlaß. Nach diesem gingen sämtliche Symptome merkwürdig schnell zurück. Das Sensorium hellte sich auf. Die Kopfschmerzen verschwanden, Patientin hatte wieder Appetit und sah für ihre Verhältnisse frisch und gut aus, konnte sogar wieder aufstehen. Zurzeit befindet sich die Patientin seit Mitte April in einem hiesigen Krankenhaus. Der letzte urämische Anfall war am 10. August.

Nachschrift: Die Patientin verstarb an einem urämischen Anfall am 10. September 1922. Es war dem behandelnden Arzt nicht möglich, die Leichenöffnung durchzusetzen.

Ehe ich auf die chemischen Befunde in Blut und Harn eingehe, möchte ich über den makroskopischen und mikroskopischen Befund der exstirpierten Niere berichten.

Die Niere ist von mittlerer Größe (10,5:5,5:3,2), die Läppchenzeichnung angedeutet. Die typische Nierenform ist am unteren Pol verändert durch eine leichte dunkelverfärbte Auftreibung, die durch die vor der Exstirpation vorgenommene Probeexzision mit nachfolgender unregelmäßiger Blutung ins Nierenparenchym entstanden ist. Am konservierten Präparate erscheint das Parenchym eigentümlich durchsichtig, so daß feine, sägemehlartig eingestreute, gelblich-weiße Herdchen besonders deutlich hervortreten. In der Aufschicht bemerkt man ein leichtes Emporragen dieser Herdchen über die Oberfläche, wodurch diese ein äußerst feingranuliertes Aussehen erhält.

Auf der Schnittfläche sind diese Herdchen ausschließlich auf die Rindenzone beschränkt, während die Markkegel völlig frei erscheinen. Beim Übergang von Rinde in Mark läßt die mehr streifige Anordnung dieser gelblichen Herdchen schon mit bloßem Auge erkennen, daß diese Veränderungen an die geraden Kanälchen gebunden sein müssen.

Untersuchungsmethode: Da die Niere im ganzen erhalten bleiben sollte, legte ich flache Scheiben durch den oberen Pol. Zur histologischen Untersuchung benutzte ich nur Gefrierschnitte. Ungefärbte Schnitte untersuchte ich mit dem Polarisationsmikroskop. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, Sudan, Scharlachrot, nach Van Gieson, mit Weigert's Elastikafärbung und mit Methylviolett für etwaige Amyloiddarstellung.

Das mikroskopische Bild der Niere ist ein außerordentlich mannigfaltiges und eigenartiges. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat fallen vor allem die zahlreichen großen xanthomatös aussehenden Zellen zwischen

den gewundenen Kanälchen auf, deren Kerne überall gut erhalten und gut färbbar sind. Die alkoholextrahierten Zellen sehen sehr hell aus und zeigen eine deutlich wabige Protoplasmastruktur. An ungefärbten Schnitten sieht man im Polarisationsmikroskop, daß diese Zellen mit durch die Formolfixierung kristallinisch umgelagerten, doppelbrechenden Substanzen erfüllt sind. Auch in den mit Scharlachrot und mit Sudan gefärbten Präparaten sieht man, daß im Bereich der Rinde zahlreiche Stellen zwischen den Kanälchen eine positive Fettreaktion ergeben. Die Kanälchen selbst sind teilweise zusammengedrängt durch die xanthomatösen Zellen, sind aber in der Regel weder an Zahl erheblich vermindert, noch irgendwie stärker degeneriert. In den vereinzelten, etwas stärker veränderten Kanälchengruppen finden sich nun ebenfalls Einlagerungen von feinsten Fetttröpfchen in den gewundenen Teilen, die der Färbung nach vorwiegend als Neutralfette anzusehen sind und die hauptsächlich den basalen Teil der Zelle erfüllen. Die nicht verfetteten Epithelien der gewundenen und geraden Kanälchenabschnitte weisen an anderen Stellen eine Schwellung des Parenchyms ohne Kernverlust oder sonstige Kernveränderung, aber mit Erweiterung des Lumens auf. Trotz ausgesprochener Arterio- und Arteriolosklerose der Gefäße finden sich nur relativ wenige und ganz zerstreute hyalinentartete Glomeruli, die deutlich im van Giesonpräparat die Verschiedenheit des Kapsel- und des Glomerulushyalins zeigen. Die Glomerulusschlingen der noch zahlreich erhaltenen Glomeruli sind dagegen teilweise auffallend plump, in der Wand verdickt, sowie im ganzen sehr zellreich. In der Kapsel dieser Glomeruli sieht man an einzelnen Stellen Anhäufung von Rundzellen. Im Oxydaseschnitt sieht man nur vereinzelte Leukocyten. Auf dem Boden einer Entzündung entstandene Glomerulusnarben sind nicht vorhanden. Amyloid findet sich nicht in den Schnitten.

Zur Deutung dieses Befundes möchte ich die Untersuchungen des Harns und Blutserums heranziehen. Mehrfache Cholesterinuntersuchungen nach der Autenrieth'schen Methode, die von Fräulein Dr. Rosin am hiesigen Institut ausgeführt wurden, ergaben eine deutliche Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blutserum (0,225 % im Durchschnitt auf 100 ccm Serum.)

Desgleichen wurden im Urin Spuren von Cholesterin quantitativ mit derselben Methode nachgewiesen. Niemals aber habe ich im Sediment morphologisch doppelbrechende Substanzen gefunden. — Gerade dieser letztere Befund — und damit komme ich zur diagnostischen Besprechung dieses ganzen Falles — scheint mir nun eine wesentliche Stütze für die Arbeiten von Genck, Groß, Knack und vor allem der letzten in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie erschienenen Arbeit von Tietz (aus dem Path. Institut in Würzburg) zu sein. Tietz hat an mehreren Leichen, die er genau auf ihren Cholesteringehalt im Blut, Harn und Niere untersucht hat, festgestellt, daß das Auftreten von

lipoiden Substanzen keineswegs gebunden ist an eine Hypercholesterinämie höheren Grades, daß es sogar Fälle gibt, in denen eine ausgesprochene Hypercholesterinämie ohne jeglichen positiven Lipoidbefund im Harn festgestellt wurde. Hypercholesterinämie allein verursacht also keine Lipoidurie. Nur wenn eine Degeneration der Tubuli contorti I vorliegt, kommt es nach Tietz zur ausgesprochenen Lipoidurie, die um so größer ist, je mehr Zellen abgestoßen werden und im Harn erscheinen, Nicht zutreffend scheint mir dagegen die Annahme dieser Autoren, daß nur eine Degeneration der Epithelien eine Ausscheidung von Cholesterin im Harn ermögliche. Unser Fall beweist das Gegenteil. Hier liegt es nahe, an eine Ausscheidung des Cholesterins durch die erkrankten Glomeruli zu denken. Eine solche Möglichkeit läßt übrigens Tietz auch zu. Im übrigen müßte es sich bei der genannten lipoiden Degeneration der Epithelien entweder um eine sog. Nephrose im Sinne Volhard's handeln, d. h. um eine irgendwie toxisch oder sonstwie bedingte degenerative Infiltration der Epithelien der Hauptstücke mit allmählichem Zerfall derselben und Ablagerung der Lipoide im Zwischengewebe, oder um eine echte Glomerulonephritis mit sekundärer Beteiligung des tubulären Apparates. Gegen die Annahme einer Nephrose sprechen in unserem Fall die Erhöhung des Blutdruckes, die Herzhypertrophie, die urämischen Anfälle. Denn von einer ausgesprochenen lipoiden Degeneration der Epithelien ist in der von mir untersuchten Niere nichts zu finden. Vor allem ist das Fett in den Epithelien der Tubuli nicht oder nicht nachweisbar doppelbrechend. Man könnte also annehmen, daß die im Harn gefundenen Cholesterinmengen die Folge einer primären Störung des Cholesterinstoffwechsels sind und daß es dabei zu einer Cholesterinausscheidung, etwa durch die Glomeruli, und zu einer Cholesterininfiltration der Niere besonders des Zwischengewebes gekommen ist. Ob nun die daneben gefundene Arteriolosklerose sich primär, d. h. vor Storung des Cholesterinstoffwechsels, oder sekundär im Anschluß an die Cholesterinämie entwickelt hat, ist schwer zu sagen. Doch scheint es wahrscheinlicher, daß bei den relativ sehr geringen arteriolosklerotischen Veränderungen an den Glomeruli und bei der geringen Zahl der hyalinen Narben sich die Arteriolosklerose erst später entwickelt hat. Für eine länger bestehende Stoffwechselstörung spricht umgekehrt das merkwürdig regelmäßige Auftreten der urämischen Anfälle während der Menses. Chauffard hat zuerst darauf hingewiesen, daß der Cholesteringehalt im Blut vor den Menses an-

steigt, und es scheint mir somit nicht ausgeschlossen, daß hierdurch die Gefahr der Urämie noch gefördert wurde. Genauere Untersuchungen vor und nach den Menses sind leider durch die künstlich herbeigeführte Menopause nicht mehr möglich gewesen.

Woher aber stammt die Störung des Cholesterinstoffwechsels? Ist sie wirklich eine primäre oder etwa nur die Folge einer akuten Glomerulonephritis, die längere Zeit zurückliegend, klinisch übersehen worden ist und sich jetzt schleichend weiter entwickelt. Darauf scheinen die in unserem Falle gefundenen Glomerulusveränderungen hinzudeuten. Bekanntlich sind von Anfang an gegenüber den „Nephrose"-Fällen von Fahr u. Volhard solche Überlegungen angestellt worden (Aschoff, Herxheimer).

Besonders bemerkenswert ist, daß Löhlein einen ganz ähnlichen Fall von sekundärer Schrumpfniere beschrieben und abgebildet hat. Ihm konnte ich meinen Fall gleichstellen, wenn nur die Schrumpfungen, besonders an den Glomeruli nicht so geringfügig wären. Andererseits spricht die zelluläre Verdickung und vielfache Schwellung der Glomerulusschlingen in meinem Falle trotz des jetzigen Fehlens der Leukocyten für eine stattgehabte Reizung am Glomerulusapparat. Die ursprüngliche Annahme, daß es sich bei diesen Veränderungen an den Glomerulusschlingen nur um reaktive Prozesse gegen arteriolosklerotische Kollapsvorgänge handle, mußte nach Untersuchung der exstirpierten Niere selbst fallen gelassen werden. Alles sprach für eine defensive Glomerulitis. Jedenfalls handelt es sich nicht um einfache degenerative Prozesse an den Glomeruli, um das, was Fahr auch als Glomerulonephrose bezeichnet hat. Wollte man aber die Veränderungen so deuten, so würde ein Nephrosefall mit Urämie vorliegen, eine Unmöglichkeit nach klinischen Begriffen. Auch bleibt noch die Annahme, daß die Glomerulusveränderungen defensiv entzündlicher Natur, aber auf die Nephrose aufgepfropft wären. Fahr bezeichnet die nephrotische Niere als besonders empfänglich für infektiöse Glomerulitiden. Wollte man dem zustimmen und die Glomerulusveränderungen als frische accidentelle infektiöse Reizungen auffassen, so stände man wieder vor dem Rätsel, daß die Patientin jahrelang an Urämie gelitten hat. Für meine Auffassung, daß die sog. Nephrosen vielfach nichts anderes als schleichende oder rezidivierende oder abgelaufene Glomerulonephritiden sind, sprechen auch die Befunde von Mc'Nee:

In dem soeben erschienenen Oktoberheft des XXV. Bandes des Journal of Pathology and Bacteriology berichtet er über drei Fälle

von sog. „Myelinniere". Darunter versteht er die Bilder, wie sie Löhlein (s. oben) gezeichnet hat. Der dritte Fall entspricht der beigegebenen Abbildung nach ganz genau unserem Falle. Mit ihm sind nach Ansicht des Autors auch seine beiden anderen Fälle identisch. Das wichtigste Ergebnis der Mc'Nee'schen Untersuchungen ist nun, daß in allen drei Fällen von dem auf diesem Gebiet gut geschulten Autor die deutlichen Zeichen einer abgelaufenen oder noch frischeren Glomerulitis nachgewiesen werden konnten. Der Verfasser nimmt daher keinen Anstand, alle drei Fälle als sekundäre Veränderungen nach abgelaufener Glomerulonephritis, sozusagen als sekundäre Schrumpfniere ohne Schrumpfung, zu deuten, d. h. er kommt zu der ganz gleichen Auffassung wie ich. Es liegen somit bis heute fünf genauer beschriebene Fälle dieser Art myelinischer Degeneration der Niere vor, die als identisch betrachtet werden können. In allen fünf Fällen findet sich eine besonders hochgradige und das histologische Bild beherrschende interstitielle Lipoidverfettung, die sich zur förmlichen Xanthomatose der Niere steigern kann. Das doppelbrechende Fett ist feintropfig in die fibrocytären und histiocytären Elemente der Gerüstsubstanz abgelagert. Ein besonderer Schwund des tubulären Systems ist nicht vorhanden oder nur fleckförmig angedeutet. Zum Unterschied von den lipoiden Ablagerungen im Zwischengewebe zeigen die Epithelien der Tubuli, wenn überhaupt, nur eine einfache, selten eine gemischte Verfettung. Eine Ausnahme macht nur der Fall Löhlein, bei welchem auch die Epithelien der Tubuli zum großen Teil doppelbrechende Fette enthalten haben sollen. Die Erklärung Löhleins, daß das doppelbrechende Fett des Interstitiums aus den zerfallenden Epithelien stammte, kann vielleicht für seinen Fall zutreffen, aber nicht für die übrigen Fälle, wo eine erhebliche lipoide Verfettung der Epithelien nicht nachgewiesen werden konnte. Hierbei mag zugegeben werden, daß eine schwächere lipoide Verfettung neben der einfachen Verfettung der Epithelien übersehen werden kann; aber auch dann bleibt die massenhafte Infiltration der Zwischenzellen mit doppelbrechenden Lipoiden, allein von den Epithelien aus, unverständlich. Es müssen doch wohl noch andere Störungen dazukommen. Welcher Art dieselben sind, ob es sich um abnorme Durchlässigkeit der Kapillaren des tubulären Systems, ob um abnorme Lipoidbildung handelt, wissen wir nicht. Nur das eine ist für alle fünf Fälle gleichmäßig festgestellt und scheint uns von fundamentaler Bedeutung, daß jedesmal eine mehr oder weniger ausgesprochene Reizung an den

Glomeruli, eine richtige Glomerulitis, frischeren oder älteren Datums nachgewiesen werden konnte. Da diese zum Teil seit Monaten bestehen und die Krankheit einleiteten, ist die Annahme von Fahr, daß es sich nur um aufgepfropfte Glomerulitiden handelt, für diese Fälle nicht zutreffend.

Endlich muß noch erwähnt werden, daß in dem zweiten Fall von Mc'Nee das Überstehen einer akuten Nephritis 15 Monate vor dem Tode ausdrücklich erwähnt ist. Damit scheidet also eine einfache Nephrose im Sinne von Volhard oder eine Lipoidnephrose im Sinne von Munk aus. Auch Mc'Nee macht darauf aufmerksam, daß seine Fälle, so sehr sie sonst auch klinisch mit den Lipoidnephrosen Munk's übereinstimmen, sich doch prinzipiell von ihnen dadurch unterscheiden, daß eben Glomerulusveränderungen vorhanden sind. Auch unser Fall zeigt das gleiche. Nach Munk spielt die Syphilis eine große Rolle in der Ätiologie seiner Lipoidnephrosen. Mc'Nee hebt hervor, daß in seinen drei Fällen nichts von Syphilis festgestellt werden konnte. Das Gleiche gilt für unsern Fall; auch Löhlein sagt nichts von einer vorausgegangenen Syphilis bei dem von ihm beschriebenen Falle. Klinisch sind die Fälle recht verschieden. Nach Volhard und Munk fehlen bei Nephrosen die Erscheinungen der Hypertonie, die Herzhypertrophie und die Urämie. Auffallend ist nun, daß in den zwei Fällen von Mc'Nee, die zur ausführlichen Sektion kamen, und in dem Fall von Löhlein über eine Vergrößerung des Herzens nichts gesagt ist. In dem dritten Fall von Mc'Nee durfte die Brusthöhle nicht seziert werden. In unserem Falle wurde, wie gesagt, die Leichenöffnung überhaupt verweigert. Dagegen liegen Beobachtungen über urämische Erscheinungen vor. Sie waren in unserem Falle ganz ausgesprochen und zwar bestanden dieselben schon vor der Exstirpation der einen Niere. Auch in dem zweiten Fall von Mc'Nee werden urämische Symptome erwähnt. Es steht also fest, daß diese sog. Myelinnieren zu urämischen Störungen führen können.

Fassen wir alle diese Beobachtungen zusammen, so müssen wir feststellen, daß es bestimmte Formen hochgradiger Lipoiddystrophie der Nieren gibt, bei denen die tubulären Systeme reichlich Neutralfette (oder auch Mischungen von Neutralfetten und doppelbrechende Fetten) enthalten, während gleichzeitig die histiocytären Elemente des Bindegewebes ungewöhnlich stark mit doppelbrechendem Fett beladen sind. Diese Nieren bieten also ganz das histologische Bild sog. Nephrosen oder Lipoidnephrosen, erweisen sich aber infolge der gleichzeitig bestehenden Glomerulusverände-

rungen als subakute oder chronische entzündliche Nierenerkrankungen und nicht als einfache primäre Degenerationen. Mit Falta zu sprechen, zeigen sie histologisch das vorwiegende Bild der salinischen Funktionsstörung, klinisch dagegen das der azotische. Diese Fälle sind daher scharf von den reinen Nephrosen zu trennen. Fraglich bleibt nur, wie weit es überhaupt reine Nephrosen im Sinne Volhard's und Munk's gibt. Je sorgfältiger die Untersuchungen ausgeführt werden, um so häufiger läßt sich feststellen, daß doch gleichzeitig entzündliche Veränderungen an den Glomeruli bestehen. So stimmen die Beobachtungen an den sog. Myelinnieren mit den klinischen Untersuchungen von Siebeck, mit den anatomischen-histologischen Befunden von Löhlein, Herxheimer, Aschoff und Bohnenkamp, sowie den experimentellen Ergebnissen Kuczynski's gut überein. Das Gebiet der Nephrosen wird mehr und mehr eingeengt und auf die Fälle von Amyloidniere und einfachen Verfettungen wie beim Diabetes und beim Basedow beschränkt, für welche Krankheiten wir schon kurze und präzise Bezeichnungen haben, so daß der Ausdruck Nephrose, wenn er nicht mystisch werden soll, seine Existenzberechtigung verloren hat. Welche Umdeutungen dieser Name im Laufe der Zeit erfahren hat, geht besonders aus den letzten Ausführungen Fahr's hervor. Während ursprünglich die Bezeichnung Nephrose von F. von Müller auf alle nicht entzündlichen Nierenerkrankungen gemünzt war, haben Fahr und Volhard dieselbe auf die rein degenerativen Prozesse beschränkt. Unter diesen scheiden wieder die Basedow-, Gicht-, Diabetes-, Schwangerschaftsnieren, also die einfach infiltrativen Formen einerseits, die akut nekrotisierenden (z. B. die Sublimatniere) aus, weil sie nicht die klassischen Symptome der Nephrose (Eiweiß und Ödem) darbieten. Bleibt also nur die Amyloidniere und die sog. genuine Nephrose. Diese letztere soll verschiedene Stadien durchlaufen und mit einer Lipoidinfiltration der Epithelien und der Interstitien und mit fortschreitender Schrumpfung abschließen. Entzündliche Veränderungen der Glomeruli sollen fehlen. Darin soll, neben den Verschiedenheiten der klinischen Bilder der Hauptunterschied gegenüber der sekundären Schrumpfniere liegen. Den rein tubulären und nicht glomerulären Charakter der nephrotischen Erkrankungen betont besonders Munk. Freilich hat Fahr schon in dem mit Volhard zusammen verfaßtem Hauptwerk auf Glomerulusveränderungen hingewiesen, die er später, so besonders in seiner letzten Arbeit, stärker betont. Er faßt sie aber nicht als entzündliche, sondern

als degenerative Veränderungen auf. Er betont also — im Gegensatz zu Munk — den glomerulären Anteil und spricht von einer — sit venia verbo — Glomerulonephrose. Sind wir aber erst soweit, die Häufigkeit dieser Glomeruluserkrankungen anzuerkennen, so bleibt nur noch die Frage, ob diese wirklich rein degenerativer oder nicht viel mehr defensiver entzündlicher Natur sind. Für die letztere Auffassung treten Löhlein, Herxheimer, Aschoff, Mc'Nee ein, für die erstere Fahr. Trifft die Annahme der ersteren Autoren zu, dann bleibt die Frage an Volhard und Fahr berechtigt: Was soll man heute unter Nephrose verstehen?

Diese Frage ist um so berechtigter, wenn man sieht, wie wenig ein erfahrener Kliniker wie Falta von dem Begriff der „Nephrose" befriedigt ist. Auch er weist darauf hin, daß die klinischen Bilder der sog. „Nephrose" sowohl durch Degeneration, wie auch entzündliche Veränderungen an den Tubuli hervorgerufen sein können, daß ferner die Lipoidnephrose von Anfang an Züge des sog. glomerulonephritischen Typus aufweisen kann.

Daß mit der Aufdeckung entzündlicher Veränderungen an den Glomeruli das klinische und anatomische Krankheitsbild noch nicht geklärt ist, ist selbstverständlich. Ist die sog. Lipoidnephrose von Volhard und Munk nichts anderes als ein Folgezustand einer Glomerulonephritis, so erhebt sich wieder die Frage, warum diese Folgezustände sich klinisch so verschieden gestalten, warum histologisch die lipoide Infiltration oft sehr geringfügig ist, oft nur das Zwischengewebe ergreift, oft die Tubuli besonders befällt. Liegen hier, wie Fahr vermutet, extrarenale Störungen des Lipoidstoffwechsels, extrarenale Reizungen oder Degenerationen des Kapillarsystems vor, oder ist das primum movens die geschädigte Niere? Die Glomerulonephritis bleibt das große Rätsel der Nierenpathologie.

## Literatur.

1. Aschoff, L., Virchow's Lehre von der Degeneration und ihre Weiterentwicklung. Virchow's Arch. Bd. 235, S. 152, 1921. — 2. Ders., Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegler's Beitr. Bd. 47, S. 1, 1910. — 3. Ders., Lehrbuch für path. Anatomie u. allgem. Pathologie. Bd. II, S. 449 ff., 1921. — 4. Chauffard, La Cholesterinaemie à l'état normal et pathologique. Annales d. Med. Bd. VIII, 1920. — 5. Fahr, Beiträge zur Frage der Nephrose. Virchow's Arch. 239, 1922 (daselbst frühere Literatur). — 6. Falta, Klinik der Nephritis. Wiener med. Wochenschr. 1921, Nr. 28 u. 29. — 7. Genck, Über das Vorkommen und die Bedeutung doppelbrechender Substanzen im Harn. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 333, 1918. — 8. Groß, O., Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 9, 1920. — 9. Herxheimer, Über Anfangsstadien der Glomerulonephritis. Ziegler's Beiträge 64, 1918. — 10. Kayserling u. Orgler, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehungen zur Fettmetamorphose. Virchow's Arch. Bd. 187, S. 296,

1902. — 11. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. G. Fischer, Jena 1911. — 12. Knack, Hat das Lipoidsediment Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen akut entzündlichen und degenerativen Nierenerkrankungen? Med. Klinik 1917, Nr. 33. — 13. Kollert u. Finger, Über die Beziehungen der Nephritis zum Cholesterinstoffwechsel. Münchener med. Wochenschr. S. 816, 1918. — 13a. Kuczynski, Nephritisstudien. Virchow's Arch. 227, 1920, S. 186. — 14. Löhlein, M., Über die in pathologisch-veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz. Deutsche pathologische Gesellschaft, Bd. 8, S. 33, 1904. — 15. Ders., Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Virchow's Arch. Bd. 180, S. 1, 1907. — 16. Mc'Nee, On Lipoid Degeneration of the Kidney, and the so-called „Myelin Kidney". Journ. of Path. and Bact. Bd. 25, H. 4, 1922. — 17. Munk, F., Über lipoide Degeneration. Virchow's Arch. Bd. 194, S. 527, 1908. — 18. Munk, F., Über die diagnostische Bedeutung der im Urin und Sputum ausgeschiedenen mikroskopisch sichtbaren Lipoide. Deutsche med. Wochenschr. 1910, S. 1598. — 19. Port, Cholesterinämie bei Nephropathien. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 61, 1919. — 20. Schmidt, M. B., Die Nephrose. Med. Klinik 1916, S. 1019, 1047 und 1073. — 21. Stepp, Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Bright'schen Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 439, 1918. — 22. Tietz, Über das Verhalten der Cholesterine im Blut und in den Nieren usw. Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1922, S. 353, Bd. 27. — 23. Versé, Über die Cholesterinesterverfettung. Ziegler's Beiträge Bd. 52, S. 1, 1912.

Aus der II. inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Dirigierender Arzt: Dr. Werner Schultz.)

# Über gangräneszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems. („Agranulocytosen".)

Von

Dr. med. **Alice Leon**
Assistenzärztin der Abteilung.

In der Sitzung des Berliner Vereins für innere Medizin vom 3. VII. 1922 berichtete W. Schultz[1]) über gangräneszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems, die in einer Anzahl von Fällen auf der II. inneren Abteilung des Krankenhauses Westend zur Beobachtung gekommen waren und auf der Abteilung als „Agranulocytosen" bezeichnet wurden. In der gleichen Sitzung demonstrierte Prof. Versé[2]) einige Präparate der Fälle, die sämtlich einen letalen Ausgang genommen hatten, und grenzte seine Befunde gegen path.-anat. ähnliche Prozesse ab. Die folgenden Ausführungen seien eine Ergänzung zur Diskussion des Gegenstandes im Verein für innere Medizin.

Ich will zunächst einen der sehr typisch verlaufenen Fälle im folgenden eingehender beschreiben: Die 38jährige Ehefrau Anna B. wurde am 30. I. 1922 wegen „Grippe und Blasenkatarrh bei fehlender häuslicher Pflege" bei uns aufgenommen. Pat. stammt aus gesunder Familie; sie selbst war früher nie ernstlich krank. Menses regelmäßig, alle drei Wochen, in letzter Zeit alle 14 Tage, ohne Beschwerden, Dauer 3 Tage. Kein Partus, 1 Abortus (vor 9 Jahren). Infectio negiert. Keine Neigung zu Blutungen. Die jetzige Erkrankung begann vor 8 Tagen, am 23. I. 22., plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber, Abgeschlagenheit,

1) Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 44.

2) Für die Überlassung der path.-anat. und histologischen Befunde bin ich dem Direktor des pathol. Institutes des Krankenhauses Westend, Prof. Versé, zu besonderem Danke verpflichtet.

Rücken- und Kreuzschmerzen. Der Urin war auffallend trübe. An den folgenden Tagen die gleichen Beschwerden. Der am 26. I. zugezogene Arzt stellte die oben erwähnte Diagnose. Am 27. I. traten von der Pat. auf beide Rachenmandeln lokalisierte Halsschmerzen auf. Am 29. I. bekam sie „heftige Schmerzen in den Zähnen". Es wurde ein Zahnarzt geholt, der wegen der Schmerzen beide Kiefer mit Jod pinselte, aber keine Zahnerkrankung feststellen konnte. Am 30. I. morgens verspürte Pat. Schmerzen in der Zunge. Die Zahnschmerzen hatten nachgelassen. Am Nachmittag erfolgt Krankenhausaufnahme. Pat. gibt noch an, daß sie seit $^1/_2$ Jahr an starkem Juckreiz an den Genitalien, seit ca. 3 Wochen an Ausfluß leide. Sie ließ sich deshalb vor etwa 3 Wochen in der gynäkologischen Poliklinik der Charité untersuchen, wo eine „Scheidenentzündung" festgestellt wurde. Nachträgliche Angabe auf Befragen: Im Mai 1921 (vor ca. $^3/_4$ Jahren) will Pat. 6 Wochen lang wegen einer starken Zahnfleischentzündung in zahnärztlicher Behandlung gewesen sein. (Die Zunge war damals nicht erkrankt.) Die Untersuchung ergibt am Tage der Aufnahme, 30. I. n. m. (8. Krankheitstag): Mittelkräftig gebaute Pat. in genügendem E.Z. Gesichtsfarbe etwas blaß; Schleimhäute genügend durchblutet. Körperwärme 38,4. Kein Exanthem, kein Ikterus, keine Hautblutungen, keine Drüsenschwellungen. Rachen: Hintere Rachenwand gerötet. Geringe Schwellung und Rötung der Tonsillen. In den Krypten der l. Tonsille wenig gelbweißer Belag. Zahnfleisch, Mundschleimhaut, Zunge ohne Veränderungen. Bakteriologische Untersuchung von Nasen- und Tonsillenabstrich: Keine Diphtheriebazillen. — Am nächsten Tage sind folgende wesentliche Veränderungen vorhanden: 31. I. morgens (9. Krankheitstag): Die Sprache ist heute anginös. Starker Foetor ex ore. Die Untersuchung der Rachenteile ergibt: Die Zungenspitze ist verdickt; entsprechend dem vordersten Drittel ist die Zungenoberfläche blaurot verfärbt, unterbrochen von unregelmäßigen, helleren Partien von blasser, gelbweißer Farbe. An der Unterseite der Zungenspitze rechts größerer, geschwollener, augenscheinlich in Nekrose befindlicher Bezirk von blasser, gelblichweißer Farbe. Das Zahnfleisch beider Kiefer ist aufgelockert, stellenweise mit weißlichen, schmierigen fibrinösen Massen bedeckt. Diese auffallenden und schnell eingetretenen Veränderungen geben Veranlassung zur Untersuchung des Blutes. Der folgende Befund liefert eine Erklärung für das eigenartige Krankheitsbild: Gesamtzahl der Leukocyten im cbmm: 700! Die Differentialzählung ergibt: Poly.: 12 %, Lympho.: 64 %, Mono.: 24 %, Eos.: 0 %. Die Zahl und das Aussehen der Erythrocyten, sowie der Hämoglobingehalt sind völlig normal. (Die an den nächsten Tagen erhobenen ähnlichen Blutbefunde sind weiter unten tabellarisch zusammengestellt). — Zeichen von „hämorrhagischer Diathese" fehlen. Die Ohrblutungszeit (nach Duke) und die Blutgerinnungszeit (Methode Werner Schultz) sind normal. Die Zahl der Blutplättchen ist normal. Hautblutungen fehlen. Stauungsversuch, Perkussionshammerschlag ergeben keine Hautblutungen. Das Blut ist bakteriologisch steril (Charl. Untersuchungsamt, Oberarzt Dr. Elkeles). Die Wa.R. und S.G. negativ. — 1. II. 22 (10. Krankheitstag): Schmerzen am Mundboden. Es ist

eine ziemlich derbe, stark druckempfindliche Schwellung des Mundbodens entstanden, die darüber befindliche Haut ist ohne Veränderungen. Geringe regionäre Drüsenschwellungen. Der Befund der Zunge ist sichtlich im Fortschreiten. Übriger Organbefund unverändert. Augenhintergrund: o. B. Die gynäkologische Untersuchung zeitigt überraschenderweise einen Befund, der den destruierenden Prozessen an den Rachenteilen entspricht. Der introitus vaginae ist ringsum von einer ca. $^1/_2$ cm breiten, oberflächlichen Ulceration umgeben, die von schmierigen, mißfarbenen, gelbgrünlichen Massen bedeckt ist. Ein ebensolcher schmaler Nekrosering ist rings um das Orificium ext. urethrae vorhanden. Die Vaginalschleimhaut, welche bei Einführen des Speculums ungemein empfindlich ist, zeigt oberflächliche Ulcerationen. Beim Einstellen der portio uteri sieht man an der vorderen Lippe 3 etwa linsengroße Schleimhautdefekte von weiß-gelblicher Farbe. Die Abstriche von den beschriebenen Nekrosestellen enthalten massenhaft Kokken und Bakterien, keine Leukocyten. Go. negativ. — Am 2. II. 22 (11. Krankheitstag): Das vordere Drittel der Zunge ist heute schwarz verfärbt und gegen die dahinterliegenden geröteten und schmierig belegten Partien durch eine schmale weiße Zone abgesetzt. Der Foetor ex ore ist kaum erträglich. Dabei besteht ausgesprochene Euphorie. Scleren deutlich ikterisch. Auch die Haut erscheint ganz wenig gelblich. Bilirubin im Serum (nach H. v. d. Bergh) 3/200 000, dir. und indir. Reaktion ++. — 5. II. 22 (14. Krankheitstag): Seit vorgestern Abend ist Pat. hochfieberhaft: bronchopneumonische Herde der U.L. Fast totale Schwarzfärbung der demarkierten Zungenpartie, die im Begriff steht, sich abzulösen.

In der Nacht zum 6. II. $1^1/_2$ Uhr exitus letalis an Schluckpneumonie.

Tabellarische Zusammenstellung der Blutbefunde:

| | Leukoc. | Poly. | Eos. | Lympho. | Mono. | Fr. Kerne | Reiz. F. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 31. I. 22 | 700 | 12 % | 0 % | 64 % | 24 % | — | — |
| 1. II. 22 | 600 | — | — | — | — | — | — |
| 2. II. 22 | 800 | 10 % | 0 % | 51 % | 26 % | 7 % | 6 % |
| 3. II. 22 | 800 | 34 % | 0 % | 40 % | 13 % | 8 % | 5 % |
| 4. II. 22 | 900 | — | — | — | — | — | — |
| 5. II. 22 | 700 | 18 % | 0 % | 40 % | 38 % | — | 4 % |

Die Zahl der Erythrocyten betrug am 1. II. 22: 5 348 000; am 5. II. 22: 5 048 000; der Hb-Gehalt unkorr. nach Sahli: 74/77. Die Zahl der Blutplättchen: 204 300.

Die 12 Stunden nach dem Tode von Prof. Versé vorgenommene Obduktion ergab nachstehende anatomische Diagnose: „Agranulocytosis". Necrosis apicis linguae. Amygdalitis necrotisans sin. Colpitis gangraenosa ulcerosa. Pneumonia lobul. et Pleuritis fibr. praecipue lat. sin. Cholelithiasis. Intumescentia hepatis. Icterus levis universalis. Lien lobatus. Medulla femoris partim rubra. Aus dem Sektionsprotokoll erwähne ich noch folgende Einzelheiten: Lymphdrüsen: Am Hals und auch sonst nicht vergrößert. Milz: 230 g. Sie besteht aus 7

größeren und einigen kleineren Einzelmilzen. Die 2 größten sind etwa hühnereigroß. Auf dem Durchschnitt ist die Pulpa graurot, ziemlich zäh und dicht. Leber: mäßig vergrößert. Auf dem Durchschnitt bräunlich, leicht zerreißlich. In der Gallenblase findet man einen etwa haselnußgroßen Cholesterinstein. Knochenmark: das Femur ziemlich rötlich gefärbt, doch ist in der Diaphyse viel Fettmark vorhanden. Mikroskopische Untersuchung: Milz: Follikel mäßig groß. In der Pulpa gequollene Endothelzellen, vereinzelte große Riesenzellen mit riesigen Kernen vom Typus der Knochenmarkriesenzellen. Im periportalen Gewebe der Leber kleine Rundzellenanhäufungen, ebenso stellenweise um die etwas größeren Gefäße der Niere. Schlingen der Glomeruli meist gut blutgefüllt.

Die Infiltrate an den Geschwüren der Vagina finden sich vorwiegend perivaskulär um die sehr stark gefüllten Venen herum. Meist sind es Rundzellenformen, sehr wenig gelapptkernige.

Eine eingehendere Untersuchung der Knochenmarkabstriche (W. Schultz) ergab folgendes: In den mit Methylalkohol fixierten Ausstrichen sieht man zahlreiche große Fettlücken. Die vorhandenen Zellen sind lymphoid, d. h. basophil und ungranuliert, darunter einzelne Zellen mit stark tingiertem Protoplasma und einem etwas dichteren Kern. Von den kleineren lymphoiden Elementen ist dem Kerncharakter nach vielfach eine Unterscheidung von lymphocytären Elementen nicht zu treffen. Keine Granulocyten, keine Myelocyten. Erythroblasten vorhanden, nicht sehr zahlreich. Man findet weniger Übergangsstufen von den basophilen Vorstufen der Erythroblasten zu den orthochromatisch gefärbten Erythroblasten als im normalen Präparat. Erythrocyten gut erhalten, mäßig zahlreich. Megakaryocyten sind vorhanden, normale Größe, nicht vermindert. —

Auf Grund unserer in allen ihren wesentlichen Erscheinungen übereinstimmenden Fälle — es handelt sich um 6 derartige Beobachtungen im Zeitraum von 2 Jahren — lassen sich für die „Agranulocytosen“ folgende Symptome angeben: Die Krankheit befiel Frauen in mittlerem Alter — in unseren Fällen von 38—61 Jahren. Es fand sich keine Herabsetzung des Ernährungszustandes. Die Patientinnen erkrankten plötzlich, akut unter hohem Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl. Die sehr bald auftretenden lokalen Affektionen betrafen bei allen 6 Fällen stets die Rachenteile, insbesondere die Tonsillen, dreimal das Zahnfleisch, zweimal die Zunge, einmal den Larynx, einmal die Genitalien, und zwar als Ulcerationen, Nekrosen, diphtherische, gangränöse Prozesse. Ferner fanden sich in einem Falle ein brandiges Ödem der Haut der linken Brustseite und einmal eine derbe Infiltration des Mundbodens, jedoch war nirgends eine eitrige Einschmelzung festzustellen. Hautblutungen waren niemals vorhanden. Doch war die aut stets nach einigen Tagen mehr

oder weniger deutlich ikterisch verfärbt. Des weiteren fanden sich keine oder nur geringe regionäre Drüsenschwellungen. Milz und Leber waren in 3 Fällen nicht vergrößert, in 3 Fällen mäßig vergrößert.

Schon im Beginn der Erkrankung, zu einer Zeit, wo die lokalen Affektionen noch verhältnismäßig gering sein können, ist der Befund der Blutuntersuchung sehr charakteristisch. Wir fanden in allen Fällen hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl — unsere Zahlen betrugen „fast keine" bis höchstens 1800 im cbmm — wobei vor allem die Granulocyten bis auf 0 herabgesetzt sein können, während die (absolut auch hochgradig verminderten) lymphoiden Elemente 68—100 % aller weißen Blutzellen betrugen.

An dieser Stelle möchte ich auch kurz erwähnen, daß wir bei 2 Fällen das antiprotolytische Ferment des Serums der Kranken prüften (nach R. Chiarolanza), welches, wie sich ergab, normale Hemmung der Proteolyse hervorrief. Wir ziehen daraus den Schluß, daß der Gehalt an antiproteolytischem Ferment im Serum vom Vorhandensein der polynucleären Leukocyten unabhängig ist. Zeichen von hämorrhagischer Diathese waren, wie schon angedeutet, nicht vorhanden; es fehlten Hautblutungen, die Koch'sche Stichprobe war negativ; auch Perkussionshammerschlag auf Stellen mit knöcherner Unterlage erzeugte keine Hautblutungen. Die Ohrblutungszeit (nach Duke) und die Blutgerinnungszeit (Hohlperlkapillarmethode von Werner Schultz) waren normal. Die Blutplättchen waren in normaler Zahl vorhanden. Ferner bestand keine oder nur geringe Anämie. Die Zahl und das Aussehen der roten Blutkörperchen und der Hb-Gehalt waren normal oder nur wenig vom Normalen abweichend. Im weiteren Verlauf der Krankheit fiel sehr bald — d. h. innerhalb weniger Tage — das rasche Fortschreiten der lokalen Veränderungen auf, sowie der rapide Verfall des Kräftezustandes der Patientinnen. Dabei bestand öfter eine auffallende Euphorie. Die Krankheitsdauer betrug 3—14 Tage. Der Ausgang der Erkrankung war stets tödlich, meist durch Pneumonie.

Therapeutisch waren Arsenbehandlung, Bluttranfusion, Diphtherieserum (auch in einem Fall mit Di-Baz.) erfolglos. Salvarsanapplikation schien wegen der Nekrosegefahr nicht indiziert.

Charakteristisch und übereinstimmend waren auch die Obduktionsbefunde (Prof. Versé): Pathologisch-anatomisch waren keine konstit. Anomalien, wie Status thymicolymphaticus feststellbar.

Was die hämatopoetischen Organe betraf, so lieferten Milz, Leber, Lymphdrüsen nur uncharakteristische pathologische Befunde. Dagegen zeigte das Knochenmark schwere Veränderungen: Makroskopisch war das Femurmark stellenweise rotes, stellenweise Fettmark, das Rippenmark war von ziemlich normaler Beschaffenheit. Mikroskopisch aber fällt im Femur- wie im Rippenmark eine gewisse Zellarmut an weißen Elementen auf: Man findet in mäßiger Zahl verschiedene lymphoide Zellen. Leukocyten und Myelocyten sind nicht sichtbar! Myeloblasten sind sehr spärlich vorhanden. Dagegen findet man rote Blutkörperchen, weniger allerdings ihre Vorstufen, ziemlich zahlreich. Megakaryocyten sind in normaler Zahl vorhanden. Bezüglich dieser letzten Feststellung sei übrigens darauf hingewiesen, daß der normale Blutplättchen- und Megakaryocytenbefund in Übereinstimmung stehen mit der Theorie von Wright-Schridde über die Entstehung der Blutplättchen aus den Megakaryocyten.

Was die Ätiologie unserer Fälle anbetrifft, so ergab die bakteriologische Untersuchung in den Abstrichen von Rachen und Nase niemals Spirillen, einmal Di-Baz., einmal reichlich Pneumococcus mucosus, im übrigen eine uncharakteristische Mischflora; die Untersuchung des Blutes (Agarplatten, Galle, Bouillon) einmal Pneumokokken, einmal Pneumococcus mucosus, in 3 Fällen war das Blut steril. Die Wa.R. war negativ (bei der Obduktion fand sich in einem Falle Mesaortitis).

Contagiosität, insbesondere epidemiologischer Zusammenhang der Fälle waren nicht festzustellen.

Bezüglich der Pathogenese ist nach den Befunden anzunehmen, daß eine unbekannte, wahrscheinlich infektiös-toxische Noxe in erster Linie den Granulocytenapparat schädigt. Der Granulocytendefekt könnte dann subordinatorisch auf hormonalem Wege und durch den Wegfall eines antimikrobisch wirkenden Faktors die Widerstandsfähigkeit der Gewebe so herabsetzen, daß an verschiedenen Stellen des Körpers Nekrosen entstehen. Weniger wahrscheinlich, aber ebenfalls in Frage kommend, ist die Möglichkeit einer koordinierten Schädigung an Granulocytenapparat und sonstigen Geweben durch die supponierte Noxe.

Bei der Wahl des Namens des geschilderten Symptomenkomplexes wurde nach dem Grundsatz verfahren: „A potiori fit denominatio".

Es ist nun zu betonen, daß es sich bei unseren Fällen um ein besonderes, bisher noch nicht beschriebenes Krankheitsbild handelt,

das allerdings verschiedenen Krankheiten ähnelt und differentialdiagnostisch ihnen gegenüberzustellen ist. So entsteht die Frage: Bestehen Beziehungen zur 1. aplast. Anämie (Amyelie, Aleukie), 2. akuten Leukämie, 3. zu gewissen Fällen von Sepsis, 4. zu ähnlichen Affektionen bei Grippe?

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit zunächst der aplast. Anämie zu: 1886 von Ehrlich zum 1. Male erkannt, ist sie seither als scharf umrissenes Krankheitsbild von den verschiedenen Beobachtern geschildert worden. So beschreibt neuerdings Elisabeth Benecke eingehend eine wohl charakterisierte Reihe dieser Affektion bei Jugendlichen, welche die klassischen Symptome der aplast. Anämie zeigten: Bei allen Pat. fanden sich auffallende Blässe, Hautblutungen und Schleimhautblutungen (aus Nase, Zahnfleisch und Vagina), ulceröse Prozesse an den Rachenteilen, besonders an den Tonsillen. Dabei geringe oder keine Drüsenschwellungen. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Es sind im klinischen Bilde gewisse Übereinstimmungen mit unserer Krankheit vorhanden, bei der aber niemals Blutungen, bzw. hämorrhagische Diathese beobachtet sind, auch im allgemeinen keine ausgesprochene Blässe der Haut auffällt. Es fehlen bei den Blutbefunden die Verminderung der Erythrocyten und Blutplättchen. Ferner unterscheiden sich unsere Fälle durch den plötzlichen Beginn und viel rapideren Verlauf. Bei der Untersuchung des Knochenmarkes endlich finden wir bei der Aplastica eine weitgehende Atrophie, die sowohl die weißen, wie auch die roten Formelemente betrifft. Bei unseren Fällen läßt sich lediglich eine schwere Schädigung der Leukopoese feststellen, während die Erythropoese nur in geringem Grade gestört ist.

Wenden wir uns nunmehr den Systemerkrankungen zu, welche nur die weißen Elemente betreffen, und die unserer Erkrankung in mancher Hinsicht ähneln; untersuchen wir also die Frage: Bestehen Beziehungen zu den akuten Leukämien? Hierbei wird es unsere Aufgabe sein, die sog. „atypischen" Fälle von akuter Leukämie zu betrachten, die mit aleukämischem oder subleukämischem Blutbild, ja vor allem auch mit Leukocytenverminderung einhergehen.

Nägeli, Mayer u. Sternberg, Herz, Hirschfeld u. Dünner u. a. haben bei den akuten myeloischen Leukämien „Formen mit niedriger oder verminderter Leukocytenzahl" beobachtet.

Und mit Bezug auf die akuten Lymphadenosen sagt Nägeli:

Die Vermehrung der Leukocyten ist im Anfang oft eine sehr unbedeutende, ja es sind sogar zunächst subnormale Zahlen bis zu 3000 beobachtet worden. Allerdings steigen diese Zahlen im allgemeinen im weiteren Verlauf. Doch „gibt es Beobachtungen, nach denen stets sogar nur subnormale Werte entdeckt werden".

Auch andere klinische Erscheinungen der „atypischen" Erkrankungen können an unsere Fälle erinnern. In seiner Einteilung der akuten lymphatischen Leukämie hebt Nägeli Fälle hervor, bei denen gangränöse Prozesse in der Mundhöhle, besonders an den Tonsillen, als die Ursache des Leidens erscheinen, während andere Symptome dagegen ganz zurücktreten.

Wenn auch hiernach intra vitam gewisse Schwierigkeiten in der Diagnosenstellung denkbar wären, so läßt sich einmal bezüglich des Blutbildes sagen, daß nach Nägeli Atypie der Lymphocyten für Lymphadenose spricht. Ferner sei auf das Auftreten der „Reizungsmyelocytose" Pappenheim's das vorübergehende Vorkommen von Myelocyten, hingewiesen als Ausdruck der schweren Knochenmarksalteration. Was die roten Blutkörperchen anbetrifft, so ist die rasche Abnahme ihrer Zahl und der Hb-Werte die Regel, wenn es auch einzelne Fälle ohne Anämie gibt. Zu dem klinischen Bilde auch der atypischen Formen ist zu bemerken, daß es nach Nägeli „doch nur wenige Beobachtungen gibt, bei denen hämorrhagische Diathese auf die Dauer gefehlt hätte". Diese war, wie erwähnt, bei keinem unserer Fälle vorhanden.

Endlich ist der pathologisch-anatomische Befund entscheidend und durchaus verschieden von dem unserer Fälle. Auch bei den seltenen Beobachtungen von akuter Lymphadenose, wo Milz- und Drüsenschwellungen fehlen, ist der histologische Befund charakteristisch. Stets sind lymphocytäre Wucherungen festzustellen, wobei die lymphatischen Organe gewöhnlich ihre Struktur verloren haben. Auch bei den nekrotischen Stellen handelt es sich bekanntlich um zerfallene Lymphome; ich möchte hier an den von Hirschfeld und Dünner beschriebenen Fall von akuter Myeloblastenleukämie erinnern mit extrem niedrigen Leukocytenwerten (400 bis 900), mit Fehlen der Milz und Lebervergrößerung und mit nur geringen Drüsenschwellungen, aber ausgesprochener hämorrhagischer Diathese und Anämie.

Die Annahme, daß es sich bei den Agranulocytosen vielleicht um perakut verlaufende „akute Leukämien" handeln konnte, bei denen es noch nicht zur Entwicklung von leukämischen Wucherungen gekommen ist, bleibt vorläufig bei der Unkenntnis der

Ätiologie der akuten Leukämie eine ungenügend gestützte Hypothese.

Wir kommen nun zu den septisch-infektiösen Erkrankungen mit Leukocytenschwund: es sind in eigenartiger Weise verlaufende Septikämien, bei denen das Blutbild eine auffallende Verminderung der weißen Blutzellen, insbesondere der polynucleären Leukocyten ergibt, während lymphoide Zellen in den Vordergrund treten. Beispiele hierfür sind vor allem die Fälle von Schwarz, Türk, Stursberg, Marchand, Koch u. a. Die Angaben dieser Autoren über die gefundenen Leukocytenwerte betragen 600—2100, darunter etwa 90% Lymphocyten. Alle Fälle haben ausgesprochene hämorrhagische Diathese und Anämie und aus dem Blute wurden Streptokokken oder Staphylokokken gezüchtet. Hierher dürfte auch der im Jahre 1916 im Krankenhaus Westend von W. Schultz und W. Koch beobachtete Fall von Staphylokokkensepsis gehören. Er war charakterisiert durch „rapiden Verlauf, Geschwürsbildung in Mund- und Rachenhöhle, leukopenisch-lymphocytäres oder lymphocytotisches Blutbild mit Blutplättchenmangel, Erscheinungen von hämorrhagischer Diathese, z. B. Hautblutungen oder eigenartige Blutblasen", wie sie auch von Türk und Stursberg beobachtet worden sind. Aus dem Obduktionsbefund sei hervorgehoben, daß das Femurmark makroskopisch Fettmark war, in dem aber bei der mikroskopischen Untersuchung myeloische Elemente nicht nachweisbar waren. Die Geschwüre der Tonsillen und Rachenschleimhaut erwiesen sich auch mikroskopisch als hämorrhagische Nekrose. Und bakteriologisch wurden aus dem Herzblute Staphylokokken in Reinkultur gezüchtet. Die genannten Fälle unterscheiden sich also von den Agranulocytosen durch die hämorrhagische Diathese, Blutplättchenmangel und Anämie, sowie die bakteriologischen Befunde.

Endlich sind zur Zeit der Grippeepidemien öfter Fälle von „nekrotisierender Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis bei Influenza" aufgetreten. Versé und M. Meyer sahen 1920 in dem kurzen Zeitraum von 6 Wochen 5 derartige Fälle auf dem Obduktionstisch. Es handelte sich um Patienten, die während der Epidemiezeit an einer Erkältung erkrankten, in deren Verlauf sich plötzlich Halsschmerzen mit hochgradiger Atemnot einstellten, die binnen kürzester Zeit zum Tode führten. An Tonsillen, Pharynx und Larynx fanden sich eigentümliche gelbgraue Nekrosen. Ferner zeigten die Lungen teils serohämorrhagische, teils eiterige,

bronchopneumonische Herde, das Bild der Grippepneumonie. Bakteriologisch fanden sich an den erkrankten Herden massenhaft Streptokokken in Diploform. Demgegenüber fehlt bei unseren Fällen der epidemiologische Zusammenhang. Die Patienten zeigten auch klinisch keine Symptome von Influenza. Ebensowenig boten die erkrankten Stellen pathologisch-anatomisch den für Grippe charakteristischen Befund; auch die bakteriologischen Feststellungen weichen ab, so daß keine Veranlassung vorliegt, einen Zusammenhang mit dieser Krankheit anzunehmen.

Schließlich möchte ich noch bemerken, daß wir rasche Leukocytenverminderung auch hohen Grades sehen unter der Einwirkung bestimmter Gifte, wie Arsen, chronischer Benzolvergiftung. Dabei treten außerdem Blutplättchenschwund, Anämie, hämorrhagische Diathese auf. Daß eine derartige schädigende Wirkung auch durch Röntgenstrahlen erzeugt werden kann, hat u. a. Decastello beobachtet bei einem Pat. mit chronischer myeloischer Leukämie, der lange Zeit mit Röntgenstrahlen behandelt worden war. In diesem Falle stellte sich terminal Leukopenie mit Granulocytenschwund ein, ferner gangränöse Geschwürsbildung an einer Tonsille, hämorrhagische Diathese, zunehmende Anämie und Entkräftung. Das Knochenmark zeigte „kleinlymphocytäre Umwandlung". Decastello liefert den Nachweis des ursächlichen Zusammenhanges dieser schweren Schädigung mit der Röntgenbehandlung. Bei keinem unserer Fälle kam eine Einwirkung dieser Gifte ätiologisch in Frage.

Nach dem Gesagten kann man für die „Agranulocytosen" von W. Schultz annehmen, daß es sich hier um eine durch eigenartigen Infekt bewirkte tiefgreifende Schädigung des Knochenmarkes im Bereiche des Granulocytensystems handelt, in deren Zusammenhang eine deletäre Widerstandsunfähigkeit wichtiger Schleimhautbezirke gegenüber bakteriellen oder sonstigen Schädlichkeiten manifest wird.

Die Therapie steht dieser Erkrankung, die ja bei allen Fällen in kürzester Zeit zum Tode führte, nach den bisherigen Erfahrungen völlig machtlos gegenüber. Denn alle üblichen Versuche, auf die Knochenmarktätigkeit reizend zu wirken, versagten.

## Literatur.

Benecke, E., Über hämorrhagische Diathesen mit Blutplättchenschwund und Knochenmarksaplasie bei Jugendlichen. Fol. haem. 1917, Bd. 21. — v. Decastello, Über Leukopenie und kleinlymphocytäre Umwandlung des Knochen-

markes bei chron. myeloischer Leukämie und bei Sepsis. Fol. haem. 1912, Bd. 13. — Ehrlich, Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regen. Veränderungen des Knochenmarkes. Charité-Annalen 1886. — Feer, Lehrbuch der Kinderheilkunde 1920. — Frank, E., Die essentielle Thrombopenie. Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18 u. 19. — Ders., Aleukia haemorrhagica. Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37 u. 41. — Grawitz, E., Klin. Pathologie des Blutes 1911. — Herz, A., Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14. — Die akute Leukämie, Wien 1911. — Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde 1911. — Hirschfeld, Über aplast. Anämie. Fol. haem. 1911, Bd. 12. — Ders. u. Dünner, Zur Differentialdiagnose zwischen Sepsis und akuter Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1918, Nr. I. — Koch, W., Ein Fall von Staphylokokkensepsis mit Leukopenie usw. Med. Klinik 1916, Nr. 19. — Marchand, F., Über ungewöhnlich starke Lymphocytose im Anschluß an Infektionen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110. — Morawitz, Blut und Blutkrankheiten. Mohr-Staehelin 1912. — Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1919. — Pappenheim, Fol. haem. Bd. 12, Referatteil. Sitzungsbericht der Berliner hämatolog. Ges. — Pfaundler u. Schloßmann, Handb. der Kinderheilkunde. — Schridde, Die Entstehung der Blutplättchen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 51. — Schultz, W., Die Purpuraerkrankungen. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1919, Bd. 16. — Schwarz, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1904. Ref. d. Wiener klin. Wochenschr. 1904. — Selling, Berliner klin. Wochenschr. 1915. — Stursberg, Zur Differentialdiagnose zwischen Leukämie und Sepsis usw. Med. Klin. 1912, Nr. 13. — Türk, Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems 1907, Nr. 6. — Winogradow, W., Zur Frage von der Herkunft der Blutplättchen. Fol. haem. 1914, Bd. 18.

---

# Kleinere Mitteilung.

## Eine selten günstige Gelegenheit

zur gründlichen Fortbildung in der Tuberkulose bieten die vom Zentralkomitee für das ärztliche Fortbildungswesen in Preußen und dem Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose veranstalteten unentgeltlichen Heilstättenkurse. Eine Reihe von Heilstätten hat sich freundlichst bereit erklärt, eine Reihe von Ärzten für den Zeitraum von etwa 8 Tagen unentgeltlich aufzunehmen und zum Selbstkostensatz zu verpflegen. Während der Zeit des Kurses finden Vorträge aus allen Gebieten der Tuberkulose, teils von Ärzten der Anstalt, teils von Dozenten aus benachbarten Universitäten statt. Vor allem wird aber Wert auf die praktische Betätigung der Kursteilnehmer gelegt, damit ihnen die Möglichkeit geboten ist, auch die bei der Behandlung der Tuberkulose erforderlichen Handgriffe selbst vorzunehmen. Die Kurse verbinden mit dieser gründlichen Fortbildung auch die Vorteile eines wohlfeilen Ferienaufenthaltes. Der nächste dieser Fortbildungskurse findet vom 30. Juli bis 5. August in der Heilstätte Beelitz statt. Da die Zahl der Teilnehmer nur eine beschränkte sein kann, ist schleunigste Meldung beim Zentralkomitee für das ärztliche Fortbildungswesen in Preußen, Berlin NW. 6, Luisenplatz 2—4, erforderlich.

---

# Querrisse und periphere Aneurysmen der Aorta.

Von

**Dr. P. Hampeln.**

Riga.

(Mit 1 Abbildung.)

Querrisse der Aorta sind lange bekannt und oft beschrieben worden, z. T. in zahlreichen kasuistischen Einzelberichten, z. T. in größeren Arbeiten, so in den grundlegenden von Eppinger (1), Boström (2), Thoma (3), ferner in den späteren Bearbeitungen des Aneurysma dissecans von Flockemann (4), Schede (5) und Sella (6).

Diesen zahlreichen Mitteilungen zufolge gehören größere Querrisse der Aorta, namentlich die völlig peripheren und nicht eigentlich traumatischen, zu Seltenheiten. Kleinere und flachere hingegen, von etwa 1—2 cm Länge, kommen nach Boström (l. c. S. 20) häufig vor, werden nur leicht übersehen. Ihre relative Häufigkeit kann ich nach einem eigenen Beobachtungsfall bestätigen, in dem außer zwei über den Aortenklappen gelegenen, ins Perikard durchgebrochenen, nicht traumatischen Querrissen von 1—2 cm Länge, sich in der thor. desc. noch „zahlreiche kleine, spaltförmige Einrisse der Intima mit blutig imbibierten Rändern" fanden (Krannhals). Es scheint, auch nach anderen Beobachtern z. B. Schrötter (7) zu urteilen, die thor. desc. eine Prädilektionsstelle der kleinen Risse zu sein, besonders bei Mitberücksichtigung der ja aus ihnen hervorgehenden, oft hier sitzenden Eppinger'schen und dissezierenden Aneurysmen. Die größeren aber von ihnen, besonders die „peripheren", dominieren allerdings in der Aorta ascend., wo sie, meist 1—2 cm oberhalb der Klappen, aber auch gleich über ihnen, oder, in seltenen Fällen, höher hinauf, bis 6 cm hoch sitzen. Daher das häufige Hämoperikard bei hier perforierten Rissen; denn der Herzbeutel umhüllt wie ein Mantel die Aorta und pulmonalis bis 1 cm vor der Ursprungsstelle des truncus anon., so daß alle Durchbrüche von Rissen oder Aneurysmen dieses Aortenabschnittes

in das Perikard, seine fehlende Obliteration vorausgesetzt, stattfinden müssen.

Die Häufigkeit der sog. spontanen Aortenrisse in der Nähe der Klappen beruht wohl z. T. auf dem starken, noch unverbrauchten Anfangsdruck des Blutes (Oppenheim (8)), scheint aber andererseits von der von Rindfleisch (9) festgestellten „halbknorpeligen Verdickung des Perikards" abzuhängen, die „querfingerbreit über den Klappen" die Kreuzungsstelle der Aorta mit der pulmonalis „wie eine richtige Klammer umgibt — vinculum Aortae". Darum erfolgt bei plötzlicher Anspannung der Aorta häufig an dieser Stelle ihr Riß.

Eine zweite, schon erwähnte Prädilektionsstelle der Risse befindet sich, wegen eines gleichen „vinculum" an der Insertionsstelle des lig. arteriosum, am Anfange der thor. desc. Daraus erklärt sich die Häufigkeit der aus Rissen hervorgehenden dissezierenden und gewöhnlichen Rupturaneurysmen an dieser Stelle. Doch gibt es noch andere auffallende Rupturstellen, so die in der Mitte der verlängerten A. asc., wie im Zahn'schen Fall (10), in einem Falle von E. Fränkel (11) und P. Ernst (12). Hieraus folgt die Annahme eines Entstehungsmechanismus, wie er einem in der Mitte reißenden, plötzlich angespannten Faden, oder in seiner Mitte brechenden, gebogenen Stabe zugrunde liegt. Die kurzen Biegungen der Aorta an ihrem Übergange zum Arcus und zur thor. desc. schaffen Teilsysteme von Spannungen und Drucken: das erste in der asc., das zweite im Querbogen, das dritte in der thor. desc. bis zum hiatus a., das vierte in der abd., aus denen solche, dem Hebelgesetz unterworfenen Maximalspannungen (Möller) in der Mitte eines jeden Systems, und davon abhängige Aortenrisse und -aneurysmen wohl folgen könnten.

In überwiegender Mehrzahl der Fälle liegen aber die größeren Querrisse in der A. asc., in der Nähe der Klappen, wo sie, früher oder später, ins Perikard zu perforieren pflegen. Doch kommt es auch zur Verheilung, selbst größerer und tieferer Risse und zwar in auffallender Abhängigkeit von gleichzeitig aus ihnen hervorgegangenen dissez. Aneurysmen. Diese scheinen den Riß vor der tödlichen Perforation zu schützen, wenn auch nicht auf die Dauer, so doch für längere Zeit, mehrere Jahre, selbst bei völlig peripherer Ruptur, wie in den Fällen Fagge,[1]) Lebert[2]) und Floers-

1) Literatur 1, S. 60.
2) Literatur 1, S. 65.

heim (13). Die radiale Richtung des Blutdruckes wird, infolge Lamellenspaltung, z. T. axial, zwischen die Lamellen, abgelenkt, die gefährdete Adventitia dadurch von einem erheblichen Anteil des gesamten Querdruckes befreit und vor der sonst leicht eintretenden Zerreißung bewahrt. Der Media-Intimariß heilt, und das Aneur. dissec. tritt mit seinen Verlaufseigentümlichkeiten an seine Stelle.

Hierauf haben, wie ich der Arbeit Schedes (5) nachträglich entnehme, schon er, wie Möller hingewiesen, doch ohne die hier wiedergegebenen, mir wichtig erscheinenden Folgerungen.

Von diesen Querrissen nun perforieren, wie schon bemerkt worden ist, die meisten, aber doch nicht alle. Es bleiben, auch unter den größeren von ihnen, selbst den völlig „peripheren", unkomplizierten Rissen, Fälle mit Verheilung der Rißwunde nach, von denen ich folgende in der Literatur ermitteln konnte.

1. Rokitansky (14). Völlig peripherer Riß „mit neugebildeter Intima". 1859. Oft, aber nur kurz zitierte Arbeit.

2. Recklinghausen (15), 1864, mit zwei Querrissen, von denen der erste, 2 cm lange, $2\,^1/_2$ cm über den Aortenklappen lag. Sein „vertiefter Grund war von glattem, weißem Gewebe eingenommen". Aortenintima glatt, „gut aussehend", doch bei starkem Zug leicht zerreißlich. Der zweite „völlig periphere", geheilte Querriß lag $2\,^1/_2$ cm unter dem Ansatz des lig. arteriosum an der thor. desc. An ihm beginnt ein an. dissec.

3. Zahn (10), 1878. 37jährige Frau. Tod an Pneumonie. Die A. asc. ist in einen weiten „zylindrischen Sack" von 12—13 cm Länge (statt 6 normal) und 14 cm Breite verwandelt. Sie ist durch einen in ihrer Mitte gelegenen, fast peripheren Querriß, in zwei Hälften geteilt, von denen jede 6 cm lang ist. Der Riß ist seicht vertieft, oben und unten „scharf abgesetzt" und besteht aus zwei, durch eine $2\,^1/_2$ cm breite Brücke voneinander geteilten Abschnitten von 4 resp. 7,5, also im ganzen 11,5 cm Länge (gegen 14 cm Gesamtumfang der Aorta). In diesen Riß mündet schräg ein zweiter. Der quere Hauptriß ist 0,9—2 cm breit, mit steil abfallenden Rändern der Intima und Media. Der Grund des Risses ist von „rötlichem, durchscheinendem" Gewebe bindegewebiger Natur ausgefüllt. Adventitia unverändert.

Also ein geheilter, $11\,^1/_2$ cm langer, fast vollständiger Querriß der offenbar schon vorher aneurysmatisch erweiterten Aorta asc. genau in ihrer Mitte und dennoch ohne nachteilige Folgen.

4. Eppinger (L. 1 F. 21), 1887. 69jähriger Knecht. Aorta asc. 9,5—10 cm breit, mit runzliger, verdickter Innenfläche und einem „längs-ovalen Substanzverlust", dessen Ränder steil abgesetzt sind. Zartfaseriges, neugebildetes Bindegewebe füllt den Grund.

5. Boström (1888, L. 2, p. 10). 48jährige Frau. Zwiebelartige Erweiterung des Aortenanfanges bis $4\,^1/_2$ cm oberhalb der Klappen,

besonders stark hinten. Hier ein 5 cm langer Querriß der inneren Schichten, über den Klappen, der 2—2 1/2 cm klafft. Den unteren Rand dieses Risses bildet eine 8 mm in das Lumen der Aorta vorspringende Leiste, die aus den „abgerissenen, abgeschobenen, verdickten inneren Aortenschichten" besteht und an beiden Seiten vom Endothel bekleidet ist. Vollkommene Heilung. „Eine ganze Anzahl" geheilter Rupturen über dem Aortenursprung, von höchstens 5 cm Länge. Im übrigen Aorta normal.

6. E. Fränkel (11), 1889. Tod unabhängig von der Ruptur. „Etwa in der Mitte" der A. asc. ein quer verlaufender Riß der hinteren Wand, ca. 4 cm lang. Der obere Rand des Risses, 0,5 cm tief „unterminiert", ist „in einer Ausdehnung von 1 1/2 cm nach innen umgerollt", haftet im übrigen fest an der Unterlage. Intima und 2/3 der Media eingerissen. Ausfüllung des Defekts mit Intimagewebe.

Auch in diesem Fall handelt es sich um einen verhältnismäßig kleinen, aber durch Umrollung und Unterminierung des oberen, herzdistalen Randes, ausgezeichneten Riß.

7. Schrötter (7). Gerichtliche Sektion. Maurer, 40 J. alt, bei der Arbeit plötzlich, infolge einer Aortenruptur ins Perikard, gestorben. 1,6 cm über den Aortenklappen ein völlig peripherer, querer, durch die Intima und oberflächlichen Mediaschichten gehender Riß, mit Bildung eines „fingerbreiten" Spaltes. „Rand geradlinig", zum Teil überhängend und abgerundet. Grund des Spaltes flach, „nicht aneurysmatisch ausgebaucht", von rötlich-gelben, glatten Gewebe ausgekleidet. Außer diesem geheilten, völligen Querriß von unbekannter, vielleicht langer Dauer, fand sich noch ein zweiter, wohl infolge der schweren Arbeit akut entstandener, frischer Riß von 5 1/2 cm Länge und 1 cm Breite, der ins Perikard perforiert war.

8. Ernst (Zürich) (16). 2 cm unter dem Abgange der linken Subclavia „im ganzen Umfange der Aorta eine 4 1/2 cm lange Querfurche". Vollständige Unterbrechung der Media, von der ein kleiner Rest an der unversehrten Adventitia haftet. Der Grund der Furche von neugebildetem Bindegewebe gedeckt. Chronische interstitielle Nephritis, Urämie, Hypertrophie des linken Ventrikels.

Im Anschluß an diese Mitteilung Ernst's berichteten Beneke, Schmorl, Chiari, an derselben Stelle (16), über 7 geheilte, meist kleinere Querrisse, von ihnen 6 in der A. desc., über den Klappen. Nur einer davon ist als „fast zirkulär" angegeben.

Im ganzen also 15 geheilte Querrisse der Aorta, doch nur 4 wirklich periphere: 2 der A. asc. und 2 der thor. desc. in Deutschland, in den letzten 7 Jahrzehnten. Trotz ihrer verschwindend kleinen Zahl scheinen sie für die Entscheidung der Frage nach der möglichen Entstehung eines gewöhnlichen, nicht dissezierenden, peripheren Aortenaneurysmas aus einer Querruptur dennoch von Bedeutung zu sein. Schon die Fälle fast völlig peripherer, geheilter Querrisse der Aorta von Zahn und Ziegler (17)

weisen auf eine solche Möglichkeit hin. Vollends fordern die totalen Querrisse, mit denen erst alle Bedingungen zur Entstehung eines solchen Aneurysmas gegeben sind, dieses als ihre letzte Konsequenz heraus. Nach Eppinger kann ein „Rupturaneurysma", je nach der Länge des Risses, ein „sackiges" (also wandständiges) oder „hemiperipheres", endlich auch „peripheres" sein. Benda (18, S. 86) sagt, daß, wenn „der Eingang (des Aneurysmas) den Gefäßumfang umgreift", sich die seltene Form des „ringförmigen Aneurysmas zeigt.

Doch scheint das nur an peripheren Gefäßen, z. B. am truncus anon. (Eppinger, l. c. Fall 25) beobachtet worden zu sein, nicht am Aortenstamm. In bezug auf diesen liegen bisher nur Andeutungen, Ahnungen eines solchen Aneurysmentypus vor, so, wenn Schrötter (7) sagt: „daß der Spaltengrund in seinem Falle von totaler Querruptur nicht aneurysmatisch ausgebaucht" war, oder Beneke (19): daß der Spalt „eine Art flachen Aneurysmas" darstellte.

Daß es aber wirklich Aortenaneurysmen dieser Art gibt, dafür sprechen 2 Fälle meiner privaten Praxis, deren Mitteilung ich, um nicht mißverstanden zu werden, folgendes über die zurzeit noch unentschiedene Frage nach Einteilung und Bezeichnung der Aortenaneurysmen vorausschicke. Es scheint zweckmäßig, die Aneurysmen, wie das meinerseits (27) einmal versucht worden ist, nicht nach ihrer verhältnismäßig nebensächlichen äußeren Gestalt, sondern nach ihrem deutlich verschiedenen Entstehungsgrunde, also nach genetischem Prinzip, in 2 Hauptformen einzuteilen: 1. Die ektatische Form; 2. die von Eppinger entdeckte, von jener wesentlich verschiedene Rupturform.

Bei der ersten, von der einfachen, gewöhnlich diffusen Ektasie leicht zu unterscheidenden Form, ist die umschriebene, periphere oder einseitige Übererweiterung (*ἀν-εύρυσμα*)[1]) des Aortenlumens, infolge allmählicher Ausdehnung der mesaortitischen Aortenwand, das entscheidende. Daher die gute Bezeichnung: ektatisch (Puppe). Bei der zweiten handelt es sich um ganz andersartige Entstehung des Aneurysmas aus einem Riß der inneren Aortenwandschichten, sei es infolge akuter, traumatischer Dehnung oder Verletzung, sei es infolge umschriebener ulzerativer oder entzündlicher „Einschmelzung" (Benda) einer kleinen Aortenstelle. Diesen zwei, zahlreich vertretenen Hauptformen sind die selteneren Neben-

1) *'α, 'αν*, non privativum, sed „intensivum" vel augmentativum.

formen: das dissezierende, kongenitale, embolische, mykotische, arrosive u. a. An. leicht einzufügen. Zwischen den zwei Hauptformen gibt es häufige Kombinationen, doch keine Übergänge. Vor allem sind die bei allen Aneurysmen vorkommenden späteren Rupturen und flächenhaften Wandzerstörungen nicht mit der primären, eigentlichen Entstehungsruptur zu identifizieren, da es sich um Vorgänge ganz verschiedener Ordnung handelt. Vermeidet man das, so bereitet Einteilung und Benennung der Aneurysmen, ohne einem oder dem anderen von ihnen zu nahe zu treten, keine Schwierigkeiten.

In dem hier angegebenen Sinne wird auch in dieser Arbeit zwischen ektatischem und Rupturaneurysma, das man der größeren Eindeutigkeit wegen als „rhexeogenes" (d. h.: aus einem Riß entstanden) bezeichnen könnte, unterschieden.

## I.

Peripheres Aneurysma der Brustaorta. Initiale Brachialneuralgie links. Tod nach $4\,^1/_2$ Jahren infolge Perforation ins Perikard.

Patient, 63 J. alt, aufgenommen im Januar 1902, gab an, seit 3 Jahren an starken Armschmerzen links zu leiden, bei im übrigen gutem Befinden. Heiserkeit seit 2 Monaten. Deutliche Zeichen eines Brustaneurysmas links oben: Pulsation, Bronchenstenose, links fehlender Subclavia- und Armpuls. Gelatineinjektionen ohne Erfolg. Übergabe des Patienten an neurologische Behandlung. Nach einigen Monaten hörten die Schmerzen auf. Es ging nun bis Ende Februar 1903 ziemlich gut. Da stellte sich blutiger Auswurf ein. Einige Tage später zum Falle hinzugezogen, entschied ich mich, trotz des naheliegenden Verdachtes einer prämonitorischen Aneurysmenblutung, für einen, sonst klinisch verborgenen, Lungeninfarkt, weil im blutfarbenen Auswurf Erythrocyten mikroskopisch nicht nachweisbar waren.

Das ist aber ein gutes Unterscheidungszeichen der Infarktblutung von einer Blutung anderer Genese, da beim Infarkt, worauf schon C. Gerhardt in einem Vortrage (Volkmann, Sammlung klin. Vorträge (91), aufmerksam gemacht hat, die r. Blutkörperchen nach 4—8 Tagen in der Regel unsichtbar werden, während bei anders gearteten Blutungen, bei Perforationen, Lungenneubildungen, Arteriosklerose u. a., der gerötete Auswurf blutkörperchenhaltig bleibt, weil die Blutung fortwährt, was beim Infarkt wohl auch der Fall sein kann, aber meist nicht der Fall ist. In den folgenden 3—4 Wochen nahm die Menge des blutigen Auswurfes ab, doch hörte er nicht ganz auf. Sonst ziemlich gutes Befinden bis zu dem am 1. Juni 1903 erfolgenden plötzlichen Tode.

Sektion der Brusthöhle:[1]) Verwachsung der linken zusammengedrückten Lunge oben und hinten mit der Brustwand. In ihrem Ober- und Unterlappen mehrere keilförmige, ältere und frischere Infarkte. Ein

1) Im Privathause.

der Lunge vorgelagertes Aneurysma ist vorne mit der Clavicula, den oberen 2 Rippen und dem oberen Sternalteil verwachsen. Knochenusur.

Aorta: Die p. asc., 10 cm lang und breit, ist fibrös entartet. Viele Knoten, Runzeln, strahlige Furchen und Kalkplatten. Keine Geschwüre. Normale Lage des Truncus an. und der Karotis sin. Jener ist $1\,^1/_2$ cm weit, mäßig sklerotisch, diese etwas verengt, doch offen. Die linke Subclavia fehlt. Dicht am Karotisursprung beginnt ein großes Aneurysma, das von der Aorta durch eine periphere, schnurartige Leiste in einer Querausdehnung von 16 cm abgesetzt ist. Weiterhin wächst der Querumfang bis auf 28, und verringert sich am Ausgange des An. auf 11 cm. Die Längsausdehnung beträgt etwa 15 cm. An der im deszendierenden Teil der Aorta liegenden Ausgangsöffnung springt eine sichelförmige nicht ganz periphere, duplikaturenartige Leiste $1\,^1/_2$ cm in das Lumen der Aorta vor und trennt hier scharf das Aneurysma von der thoracica desc. Das Aneurysma weist mehrere zerstörte Wandstellen auf und ist von geronnenem Blut, sowie geschichtetem Fibrin angefüllt, mit Hinterlassung einer 4 cm breiten, am linken Herzrande ins Perikard mit fingerbreiter Öffnung durchgebrochenen Blutrinne. Großes Hämoperikard.

Die Innenschicht der Aneurysmenwand unterscheidet sich von der Aortenintima durch Abwesenheit sklerotischer Merkmale. Die vom Aneurysma durch die angegebene Sichel scharf geschiedene thor. desc., anfänglich 8 cm breit, sklerotisch entartet, erweitert sich weiterhin zu einer auf die abdom. übergreifenden und 8 cm über der Aortenteilung endenden Spindel.

Also eine im ganzen ektatische, sklerotische Aorta mit einem, an ihrem Bogen beginnenden großen, peripheren Aneurysma, das den Eindruck machte, an der Abgangsstelle der linken Karotis, zwischen den Bogen und die von ihm zugleich mit der linken Subclavia abgerückte thor. desc. eingeschaltet zu sein, mit daraus später folgender Abtrennung der Subclavia von der Aorta.

Die scharfe Absetzung des Sackes an beiden Enden, seine große Längs- und Querausdehnung, ohne Verwendung der thor. desc. zu seiner Bildung, die in solchem Falle hätte erheblich verkürzt sein müssen, was aber nicht der Fall war, spricht für die Entstehung des Aneurysmas nicht aus einer Erweiterung, sondern einem Riß der Aorta und läßt die $4\,^1/_2$ Jahre vor dem Tode aufgetretene Brachialneuralgie als Folge beständiger, mit jeder Herzsystole verbundener Zerrung der linken Subclavia an der Rupturstelle erscheinen. Sie währte nach dieser Auffassung so lange, bis die unterdessen obliterierte Subclavia, 1 Jahr vor dem Tode, sich von der Aorta desc. gelöst hatte und wohl zwischen die Halsmuskeln geschlüpft war. Von da an blieb der Kranke schmerzfrei.

Als ein weiteres, direkter auf einen Riß hinweisendes Zeichen kommt die von der sklerotischen Innenfläche der Aorta abweichende,

nicht sklerotische Beschaffenheit der Aneurysmenwand und besonders die sichelförmige Leiste am Ausgange des Aneurysmas in Betracht.

Solche Falten und Leisten bedeuten freilich kein unbedingtes Erfordernis eines Querrisses. Sie fehlen sogar in den meisten Fällen seiner Vernarbung. Andererseits wurden sie an den Zugängen einfach ektatischer Aneurysmen, ohne Riß, wenigstens bei erhaltener Intima, beobachtet, wie in einem von Heller (20) mitgeteilten Falle mit Bildung einer oberen, also herzdistalen Falte am Eingange eines flachen Aneurysmas der hinteren Aortenwand, über den Klappen, ferner in einem Falle des hiesigen path. anat. Instituts, dessen Kenntnis ich Dr. Adelheim verdanke. Es handelte sich um ein zylindrisches, arteriosklerotisches, fast die ganze thor. desc. von oben an einnehmendes Aneurysma, mit keilförmig nach innen vorspringenden, ringförmigen Leisten an seinen beiden Enden. Die Frage, ob ein Riß ihnen zugrunde lag oder nicht, konnte ich durch Zählung der Interkostalarterienursprünge entscheiden. Im nicht erweiterten, unteren, glatten Teil der thor. desc. befanden sich nur 2 Paar Interkostalart., die übrigen 10 mußten also im aneurysmatischen Teil sein, obschon sie makroskopisch in der stark entarteten Wand nicht zu erkennen waren. Folglich lag kein Rißaneurysma, sondern ein einfaches ektatisches vor. Die Media der Wand war erhalten. Hierher gehören auch die Fälle von Puppe (21) und Grütering (22). Im ersten handelte es sich um ein kindskopfgroßes An. der thor. desc., „durch scharfen Ring oben und unten abgesetzt", im zweiten um eine „zwischen der Ausbuchtung und dem arcus stark vorspringende Leiste". Es fehlt allerdings der mikroskopische Befund in allen Fällen, doch spricht die erhaltene, als zerrissen wenigstens nicht angegebene Intima für den nicht rupturellen Charaker dieser Aneurysmen.

Einzelne wiederholt beobachtete Leistenbildungen am Ein- oder Ausgange eines Aneurysmas zeichnen sich aber durch eine Eigenartigkeit aus, aus der auf eine Ruptur als ihren Entstehungsgrund zurückzuschließen berechtigt erscheint. Das sind die vorspringenden, völlig oder z. T. „peripheren", als halbmond-, sichel- und lippenförmig angegebenen, schon von Thoma[1]) beschriebenen Falten. Gebilde dieser Art lagen z. B. in drei Fällen Boström,[2])

1) Thoma, L. 3, S. 391 ff.
2) Boström, L. 2, S. 20 u. 50.

in einem Falle E. Fränkel (11), Rindfleisch[1]) und Löffler (23) vor, meist am herzdistalen, aber, bei der Lage des Risses gleich über den Aortenklappen, auch am herzproximalen, dem sog. unteren Rande, wahrscheinlich infolge der Abhängigkeit seiner Entstehung, bei dieser Lage, vom herzdiastolischen Aortendruck (Löffler).

Aus der Anwesenheit solcher eigenartiger Falten folgt darum ein starker Verdacht einer vorausgegangenen Ruptur, der in unserem Falle, zusammen mit den anderen Verdachtsgründen den Schluß, es habe sich in der Tat um ein aus peripherem Querriß der Aorta zwischen linker Karotis und Subsclavia hervorgegangenes „zirkuläres" Rupturaneurysma gehandelt, nahe legt.

II.

Peripheres Aneurysma der Bauchaorta. Beginn mit heftigen Darmblutungen. Darnach völliges Wohlbefinden. Tod $3^3/_4$ Jahre nach den ersten Anzeichen des An. infolge Perforation in die Bauchhöhle.

Patient, 65 Jahre alt, erkrankte im März 1915, sonst völlig gesund, an profuser Darmblutung. Der hinzugerufene Arzt (Dr. Hach) fand, bei sonst unauffälligem Befunde, eine undeutliche Geschwulst unter dem linken Rippenbogen. Die Blutung stand bald. 4 Tage darauf keine Blutreaktion mehr des anfänglich teerfarbenen Stuhls, wie in einem interessanten Zypkin'schen Falle (23a). Drei Wochen später zum Kranken gerufen, fand ich einen elastischen, 8 cm breiten, expansiv pulsierenden Tumor in der Nabelgegend. Weder Geräusche noch Schwirren über ihm. Periphere Pulse ohne B. Der Kranke gab an, vor etwa 9 Monaten, im Bette liegend „zufällig" einen Tumor in der Nabelgegend gefühlt, dann aber nicht weiter darauf geachtet zu haben. Traumen oder körperliche Überanstrengungen lagen nicht vor. Maximaler Blutdruck: 135—140 mm Hg. Diagnose: Bauchaortenaneurysma.

Die Frage nach dem eigentlichen Grunde der starken, offenbar hochkommenden, ungewöhnlichen Darmblutung blieb unentschieden. In Betracht gezogen wurde: Embolie einer mesenterica, Perforation des Aneur. in den Darm, aber auch eine Blutung ganz anderer, vom Aneurysma unabhängiger Genese, wie: ulcus ventriculi, duodeni u. a. Erst nach der Sektion und unabhängig von der Konsultation entschied ich mich für Perforation des An. in das Duodenum, wie in einem Gerlach'schen Falle (24), mit dem Ausgange in Verheilung der Perforationsstelle doch ohne den pathol. anatomischen Beweis dafür geben zu können. Für die große Wahrscheinlichkeit des angenommenen Zusammenhanges sprach der klinische Verlauf und der Beginn des Aneur. 4 cm unter der mesenter. sup., die mit der vorderen Aortenwand eine „Gabel" bildet, in der der untere Duodenalast liegt, woraus sehr nahe Beziehungen zum Aneurysma folgen, während eine Perforationsnarbe der Untersuchung leicht entgehen konnte.

In den folgenden 3 Jahren völliges Wohlbefinden, bis auf geringe,

1) Rindfleisch, L. 9, S. 374

noch einige Male, zuletzt im März 1917, ein Jahr vor dem Tode, auftretende Blutungen, ohne okkulte Nachblutungen. Anfang Februar 1918 stellten sich endlich Perforationserscheinungen des Aneurysmas ein, mit nach 10 Stunden erfolgendem, tödlichem Ausgange.

Sektionsbefund.[1]) (Dr. Hach.) Kleiner Wuchs. Die Bauchhöhle ist retroperitoneal und peritoneal von großen Mengen flüssigen und geronnenen Blutes erfüllt. Magen und Darm leer, kein Blut. Keinerlei auffallenden anatomischen Veränderungen (Ulcera, Narben). Nieren granuliert, mit starker Fettkapsel, Milz klein.

Aorta durchweg erweitert, und in ihrem Bauchteil stark hügelig sklerotisch. Die größeren Äste der Bauchaorta: coeliaca, mesenter. sup. und beide renales, normal gelegen und beschaffen. 3 cm unter der rechten Nierenarterie, resp. 4 unter der mes. sup. und 6 $^1/_2$ cm unter der coeliaca beginnt plötzlich ein zirkuläres, sackartiges Aneurysma mit querer, ausgezackter Absetzung der Intima an der 6 cm weiten Eingangsöffnung. 10 cm weiter geht es auf den unteren, dem oberen Aortenstück gleich beschaffenen Anteil der Bauchaorta über. Dieses, etwa 3 $^1/_2$ cm über der Teilungsstelle, abgeschnittene Stück ist 5 $^1/_2$ cm lang und erweitert sich rasch zu einer Spindel. Von den Lumbalarterien konnte nur das erste Paar und vom zweiten die linke durch Sondierung festgestellt werden. Die am Präparat nicht vorhandene mesent. inf. darf wohl, bei ihrem gewöhnlichen Ursprung 3 $^1/_2$ cm über der Teilung, als am untersten Aortenstück zurückgeblieben angenommen werden. Beistehende schematische Skizze wird das alles besser wiedergeben, als es Worte vermögen.

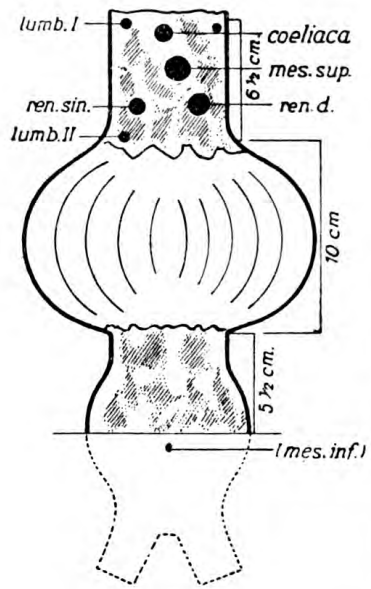



Abb. 1.

Das kindskopfgroße An. ist rechts seitlich durch einen 6 cm langen Längsriß in die Bauchhöhle durchgebrochen. Seine äußere Wandschicht hat mit der Adventitia, auf die sie ohne Unterbrechung übergeht, das gleiche Aussehen, während die innere, glatte, weißgraue Schicht von der sklerotischen Aortenintima auffallend absticht. Falten- oder Leistenbildungen liegen nicht vor.

Mikroskop. Befund (Dr. Bertels): Adventitia an den Rändern und über dem Aneurysma von gleicher Beschaffenheit. Herde lymphocytärer Infiltration. Media an den Rändern „aufgefasert", z. T. durch Bindegewebe ersetzt. Herde lymph. Inf. Intima sehr ungleich dick, aus kernarmem, z. T. hyalinem Bindegewebe bestehend. Rundzellen- und kleine Kalkherde. Endothel meist abgestoßen, tiefe Defekte. In der Mitte des Aneurysmas: Media: glatte Muskul. und elastisches Gewebe stark reduziert und durch Bindegewebe ersetzt, vaskularisiert. Herde lymph. Inf. Intima, wie an den Rändern.

1) Im Privathause.

Diese Angaben sind einer gefälligen Untersuchung Dr. Adelheims zufolge dahin zu ergänzen, daß an den Rändern des An., besonders deutlich am unteren, nur die äußersten Mediaschichten, $^1/_3$, auf das An. übergehen, während die inneren Schichten, $^2/_3$, am Rande wie abgebrochen sind.

Aus den angegebenen Maßen der Bauchaorta folgt, daß es sich nicht um ein ektatisches, auf bloßer Dehnung und Vergrößerung der erkrankten Aortenwand beruhendes Aneurysma gehandelt haben konnte, das doch mindestens einen Teil der Bauchaorta zu seiner Bildung hätte verwandt haben müssen. Die untere Hälfte der Bauchaorta, in der das An. lag, hatte aber in ihrem nicht aneurysm. Teile noch eine Länge von 6—10 cm, gegen 6—7 cm normal, konnte darum schwerlich einen Teil ihrer Wand zur Bildung eines ektatischen Aneur. abgegeben haben, wie es sonst in den seltenen Fällen ektatischer Bauchaortenaneurysmen zu geschehen pflegt. So reichte z. B. in einem typischen Schrötter'schen Fall[1]) das gleichfalls unterhalb der Nierenarterien beginnende, offenbar ektatische, spindelförmige, arteriosklerotische An., 8 cm lang, mit Einschluß der mesenter. inf., ganz richtig bis zur Teilungsstelle der Aorta, ganz ebenso in einem Falle Schabert's (25). In einem Falle von Weitz (26), dem vierten seiner, sonst nur Rupturan. der Bauchaorta betreffenden Kasuistik, reichte das m. E. gleichfalls ektatische An. von 6 cm Länge, die Ursprünge der coeliaca und mesenterica sup. einschließend, vom Zwerchfell bis zu den Nierenarterien, nahm also fast die obere Hälfte der verlängerten Bauchaorta in sich auf. Ein diesen Fällen entsprechender Befund sollte auch in unserem Fall, seine ektatische Natur vorausgesetzt, vorgelegen haben. Aus seiner Abwesenheit folgt die Rupturform des An., die außerdem durch den nachträglichen mikroskopischen Befund bestätigt erscheint.

Doch entsteht die Frage, woher denn in solchen Fällen, besonders bei so großen Aneur., das Material zur Wandbildung stammt. Bei einem Riß von 6 cm Länge und 1 cm Breite hatte das zur Deckung des Risses verfügbare Aortenwandstück eine Größe von 6 qcm, während der Oberflächeninhalt des Aneurysmas, bezogen auf eine Kugel von 6 cm radius, ca. 430 qcm, also das ca. 70fache der verfügbaren Wandfläche ausmachte. Wie konnte aus einem so kleinen Stück eine um so viel größere Wand entstehen? Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich aus der Tatsache, daß es sich bei allen Rupturaneurysmen um eine neugebildete Aneu-

1) Schrötter (7), S. 258.

rysmenwand handelt (Eppinger, Benda), sei es durch endogenes Wachstum der Wandbestandteile, sei es infolge Heranziehens anliegenden Bindegewebes durch exogenes, appositionelles Wachstum. Eine solche neugebildete Wand des Aneur. endogenen Ursprungs darf besonders bei der bis auf den terminalen Längsriß guten Beschaffenheit der Aneurysmenwand wohl angenommen werden.

In beiden Fällen handelte es sich also wohl um periphere Rupturaneurysmen, hervorgegangen aus einem völlig peripheren Querriß, einmal der Brustaorta, das anderemal der Bauchaorta, mit denen die letzte Ausgangsmöglichkeit der völlig peripheren queren Aortenruptur und die letzte Art der so formenreichen Aortenaneurysmen gegeben zu sein scheint.

## Literaturverzeichnis.

1. Eppinger, Path. Histogenese u. Ätiol. der Aneur. Arch. f. klin. Chir. 1887, Bd. 35. — 2. Boström, Das geheilte An. diss. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1888, Bd. 42, S. 20. — 3. Thoma, Unters. über An. Virchow's Arch. 1889, Bd. 111—113. — 4. Flockemann (Eppendorf), Über An. dissecans. Münchener med. Wochenschr. 1898, S. 147. — 5. F. Shede, Beitr. zu Ätiol., Verlauf ... des An. dissecans. Virchow's Arch. 1908, Bd. 192. — 6. H. Sella, Aort. ruptur u. An. dissec. bei Isthmusstenose. Ziegler's Beitr. 1910, Bd. 49. — 7. Schroetter, Erkr. der Gefäße. Spez. Path. u. Ther. Nothnagel 1901, S. 327. — 8. Oppenheim, Über Aortenruptur. Münchener med. Wochenschr. 1918, 45. — 9. Rindfleisch, Zur Entst. u. Heil. des An. dissecans. Virchow's Arch. 1893, Bd. 131, S. 374. — 10. Zahn, Aortenan. mit geheiltem Querriß. Virchow's Arch. 1878, Bd. 73, S. 161. — 11. E. Fränkel (Hamburg), Geheilte Spontanrupt. der Aorta. H. Festschrift 1889. — 12. P. Ernst, Über das An. diss. der Aorta. Diss. Greifswald 1895, Ref. in Zeitschr. f. allg. Path. u. Anatomie, 1895, Bd. VII. — 13. Floersheim, Vereinsbeil. der Deutsch. med. Wochenschr. 1901, S. 9 u. 10, Berliner Verein f. inn. Med. — 14. Rokitansky, zit. nach Heller, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 313. — 15. Recklinghausen, An. diss. Aortae. Virchow's Arch. 1864, Bd. 30, S. 372. — 16. Ernst (Zürich), Geheilte zirk. Aortenrupt. am Isthmus. Verh. d. path. Ges. 1904, Bd. 6, S. 177, Diskussion Beneke, Schmorl, Chiari. — 17. Ziegler, Lehrb. d. spez. path. Anat. 1895, S. 70. — 18. Benda, a) Das Arterienan, in: Lubarsch-Ostertag 1902, Bd. 8, I. b) Aschoff, Spez. Path. Anat. 1921, S. 86. — 19. Beneke, Diskuss. zum Vortrage Ernst (16). — 20. Heller, Über ein traum. Aortenaneurysma. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 79. — 21. Puppe, Aortenaneurysma. Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 45, Fall 8. — 22. Grütering, Zur Sympt. u. Diagn. des Aortenaneurysmas. Diss. Rostock 1903, S. 19. — 23. Löffler, Spont. Rupt. der Aorta bei Nephritis. Zentralbl. f. i. Med. 1919, 37, S. 666. — 23a. Zypkin, Deutsche med. Wochenschr. 1923, S. 1145. Perfor. eines An. in den Magen (Ulcus r.). — 24. Gerlach, Münchener med. Wochenschr. 1921, S. 502, Sitzungsber. der med. Ges. in Jena. — 25. A. Schabert, Petersb. med. Wochenschr. 1913, Bd. 33, Sitzungsber. d. Rig. med. Ges. — 26. Weitz, Beitr. z. Kenntn. des Bauchaortenan. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 104, S. 462. — 27. Hampeln, Das vulg. Aortenan. Petersb. med. Wochenschr. 1904, 22. Zentralbl. f. i. Med. 1905. — Heinricus (Helsingfors), Petersb. med. Wochenschr. 1883, Bd. 8, S. 105. Perforierte zirkul. Aortenruptur. über den Klappen während des Gebäraktes. — Weyrauch, Totale spont. Querrupt. der An. üb. d. Klappen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 91. — Fast, Fall von An. diss. der abd. Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 202. — Osler, 16 Aneur. der A. abdominalis. Zentralbl. f. inn. Med. 1906, S. 891, Referat. — Phaenomenow, An. der Bauchaorta bei einem Fötus. Arch. f. Gyn. 1881, Bd. 17. — Hilbert, Paul, Über das Vorkommen von Ruptur. ... Virchow's Arch. 142, S. 218.

Aus der inneren Klinik der städt. Krankenanstalten Dortmund.
Leitender Arzt: Prof. Dr. Rindfleisch.

# Bakterien und Parasiten des Duodenums.

Von

Dr. **Fritz Raue**
Sekundärarzt der Klinik.

Die Bedeutung der Mikroorganismen für Erkrankungen der Leber und der Gallenwege trat in besonderem Maße hervor, als 1891 Naunyn in seiner Monographie über Versuche berichtete, daß er aus dem Inhalt der gallensteinhaltigen Gallenblasen Keime (Bacterium coli) züchten konnte, die bei Versuchstieren zu einem Katarrh der Gallenwege führten, und Naunyn in dem durch Einwanderung von Bacterium coli in die Gallenwege hervorgerufenen Katarrh die Ursache für die Entstehung der Gallensteine sah. Erneut wurde die Aufmerksamkeit auf die Mikroorganismen bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege geleitet, als in den letzten Jahren des Krieges und in den Jahren nach dem Kriege sowohl in Deutschland (Minkowski, Hart, P. Krause, L. R. Müller u. a.) und Österreich (Buchbinder, Hatieganu), aber auch aus neutralen Ländern (Lindstedt, Schweden) über ein gehäuftes Auftreten des sog. Icterus catarrhalis berichtet wurde, wobei in einer ganzen Zahl von Fällen Gruppeninfektionen vorkamen, die die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Ursache der Erkrankung nahelegten.

Als Eingangspforte für eine Infektion der Leber und der Gallenwege kommen neben dem Blut- und Lymphwege die aufsteigende Infektion vom Duodenum aus in Betracht. Seitdem es durch die Anwendung der Einhorn'schen Duodenalsonde gelingt, beim Lebenden direkt aus dem Duodenum Sekret zur Untersuchung zu gewinnen, sind einzelne Arbeiten über bakteriologische Untersuchungen des Duodenalsekretes erschienen. Während für den

Nachweis von Typhusbazillen die Arbeiten von Stepp, Bossert und Leichtentritt, Küster und Holtum einheitliche und wichtige Ergebnisse zur Erkennung von Typhuserkrankungen und Typhusbazillenträgern erzielt haben, ergab die Untersuchung über den Bakteriengehalt des Duodenums beim Normalen und bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege keine übereinstimmenden Resultate. Während Höfer das Duodenum beim Normalen steril und Gorke in der Hälfte der Fälle dasselbe steril, im übrigen sehr keimarm fand, erhielt Weilbauer in allen normalen Fällen, mit Ausnahme von nur einem einzelnen, reichliches Bakterienwachstum.

Die bakteriologische Untersuchung bei dem durch Sondierung gewonnenen Duodenalsekret ist dadurch erschwert, daß der Sonde auf ihrem Wege durch Mund, Ösophagus und Magen zum Duodenum genügend Gelegenheit zur Infektion gegeben ist. Die Möglichkeit zur Infektion im Magen wird beträchtlich eingeschränkt, wenn die Sondierung nach 12—14stündigem Nüchternsein ausgeführt wird und durch die freie Salzsäure die Bakterien abgetötet oder wesentlich abgeschwächt sind (R. Koch, Gregersen, Davis). Die Mundkeime lassen sich abtöten oder zum wenigsten so schädigen, daß sie in ihrem Wachstum stark gehemmt sind, durch reichliches Spülen des Mundes mit Wasserstoffsuperoxyd am Abend und am Morgen vor der Sondierung.

Die sterile Sonde wurde unter diesen Vorsichtsmaßregeln eingeführt und der zur bakteriologischen Untersuchung nötige Duodenalsaft erst nach längerem Fließen aufgefangen; dabei wurde sorgfältig die Beimengung von Magensaft vermieden. In einem größeren Teil der Fälle wurde auch das nach Witte-Pepton erhaltene von Stepp als Blasengalle angesprochene Sekret bakteriologisch untersucht. Den Untersuchungen liegen die Resultate von 46 Fällen mit 71 bakteriologischen Untersuchungen zugrunde.

Unter 6 normalen Fällen war das Duodenalsekret in der Kultur in 5 Fällen steril und in einem Falle wuchsen nur wenig Hefen; in 2 Fällen waren im direkten Ausstrich Keime nachweisbar und zwar einmal Gram + Kokken, in 2 Fällen Gram + Kokken und Gram — Stäbchen. Diese Keime waren jedoch durch die fr. Salzsäure des Magens abgetötet oder so abgeschwächt, daß sie in der Kultur nicht mehr wachsen konnten. Wir fanden demnach beim Normalen das Duodenum praktisch steril oder doch sehr arm an Keimen.

Wie verhalten sich nun die Befunde bei Erkrankungen des

Magens und der Gallenwege? Beim Ulcus ventriculi waren im Duodenum in der Kultur keine Keime festzustellen.

Bei der perniziösen Anämie mit typischer Achylia gastrica fanden wir in 4 untersuchten Fällen sowohl in der Leber- als auch in der Blasengalle Bacterium coli, außerdem in 2 von diesen Fällen Staphylococcus albus. Das Vorkommen des Bacterium coli im Duodenalsekret bei perniziöser Anämie beschreiben auch Kiralfi, Höfert und Gorke. Die Anwesenheit dieser Keime im Duodenum ist auf Grund unserer Befunde als sicher nicht normal zu betrachten, und es läßt das konstante Vorkommen dieser Bakterien an die Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhanges denken. Wir erinnern dabei an die Untersuchungen von Seyderhelm, der durch eine mittels Alkoholfällung gewonnene Fraktion der Kolikulturen bei wiederholter parenteraler Einverleibung von untertödlichen Dosen schwere Anämie mit kernhaltigen Erythrocyten, Polychromasie und Anisocytose mit Hämosiderose in Milz und Leber erzeugen konnte. Bei unseren Fällen von perniziöser Anämie war auch im Magensaft Bacterium coli nachweisbar. Als wahrscheinlich ist das primäre Wachstum derselben im Magen und von hier Ausbreitung auf das Duodenum anzunehmen. Nicht gegen die Möglichkeit einer ätiologischen Bedeutung spricht es, wenn auch bei der idiopathischen Achylie im Magen und Duodenum Bacterium coli reichlich wächst, ohne daß es dabei zum Krankheitsbild der perniziösen Anämie kommt, denn Virulenz und pathogene Eigenschaften können bei den einzelnen Stämmen ganz verschieden sein. Ausgehend von diesem Verhalten der Keime und der Möglichkeit Bakterien durch andersartige Bakterien zu überwuchern und zu verdrängen (Nißle), versuchten wir die bei der perniziösen Anämie vorhandenen Keime durch normale Kolikulturen zu ersetzen durch Verabfolgung von vollwertigen Kolikulturen per os, ohne daß sich jedoch danach eine Besserung im Krankheitsbilde der perniziösen Anämie zeigte.

Unter 7 Fällen von sog. Icterus catarrhalis war in 6 Fällen die Kultur sowohl in der Lebergalle als auch in der nach Witte-Pepton erhaltenen Galle steril, nur in einem Falle wuchsen in der Lebergalle Staphylococcus albus, während auch hier die Kultur der Blasengalle steril war. In der überwiegenden Zahl der Fälle konnten also keine Keime nachgewiesen werden, die man ätiologisch mit dem noch nicht geklärten und sicher nicht einheitlichen Krankheitsbild in Beziehung bringen könnte. Höfert fand unter 9 Fällen von sog. Icterus catarrhalis das Duodenalsekret in 3 Fällen steril, in einem Falle wuchsen nur wenig Hefen, in den 5 übrigen Fällen

jedoch verschiedene Keime: Coli, Streptokokken, Staphylokokken und Diplokokken. Der Prozentsatz der sterilen Fälle war demnach bei ihm wesentlich geringer als bei uns, jedoch scheint es uns fraglich, ob es sich bei allen 5 Fällen, in denen Keime wuchsen, wirklich um ein einheitliches Krankheitsbild des sog. Icterus catarrhalis, im Sinne einer Parenchymerkrankung der Leber gehandelt hat. Von den 5 Fällen bestand nämlich bei 3 Fällen ein Choledochusverschluß. In zahlreichen Untersuchungen des Duodenalsekretes fanden wir auch in frischen und schweren Fällen von sog. Icterus catarrhalis im Sinne einer Leberparenchymerkrankung stets noch Bilirubin im Duodenalsaft, in manchen Fällen im Vollstadium der Erkrankung mit starker Bilirubinämie sogar recht hohe Werte von 10—14 Bilirubineinheiten. Die Erkrankungen, bei denen wir einen kompletten Choledochusverschluß mit farblosem Duodenalsekret gesehen haben, waren Fälle von Cholelithiasis mit Steinverschluß oder von malignen Tumoren mit Verschluß der Gallenwege. Auf Grund unserer bisherigen Beobachtungen nehmen wir an, daß es beim sog. Icterus catarrhalis im Sinne einer Leberparenchymschädigung überhaupt nie zu einem vollkommenen Abschluß der Galle vom Darm und Farbloswerden des Duodenalsekretes kommt. Wenn weitere Befunde in unserem Sinne sprechen, so haben wir damit ein wichtiges Zeichen zur Unterscheidung zwischen dem sog. Icterus catarrhalis im Sinne einer Leberparenchymschädigung einerseits und dem Ikterus durch Choledochusverschluß (Stein, Tumor oder Schwellung an der Papilla vateri) andererseits.

Bei Ikterus nach Salvarsan war von 5 Fällen 2mal Leber- und Blasengalle steril, in den 3 übrigen Fällen wuchsen Staphylococcus aureus, Coli und als pathogen nicht bekannte gramnegative Stäbchen.

Von besonderem Interesse für die bakteriologische Untersuchung schienen im Hinblick auf die Befunde von Naunyn die Erkrankungen von Cholecystitis, Cholelithiasis und Cholangitis. Unter 15 Fällen von Cholecystitis und Cholelithiasis war im scharfen Gegensatz zum normalen Duodenalsekret die Kultur nur 2mal in Leber- und Blasengalle steril geblieben, obgleich in den untersuchten 15 Fällen nur einmal keine fr. Salzsäure vorhanden war, und der niedrigste Wert von fr. Salzsäure 4 GA. 20 einem Falle mit steriler Leber- und Blasengalle angehörte. Beim Normalen stellten wir also in 86 % der Fälle bei Cholecystitis und Cholelithiasis nur in 13 % der Fälle steriles Duodenalsekret fest. Überraschend war,

daß unter den in der Leber- und Blasengalle gezüchteten Keimen nur 3mal Bacterium coli wuchsen, davon in 2 Fällen sowohl in der Leber- als auch in der Blasengalle, im 3. Fall Lebergalle steril, in der nach Witte-Pepton erhaltenen Galle Bacterium coli. Von dieser verhältnismäßig geringen Zahl von Fällen, in denen Bacterium coli wuchsen, berichten auch Höfert und Gorke. Von weiteren Krankheitskeimen erhielten wir 2mal hämolytische Streptokokken und einmal Diplokokken, die ähnlich wie Pneumokokken aussahen, ferner Staphylococcus albus, Bakteriumalkaligenes, Hefen und gramnegative Stäbchen, die nicht als pathogen bekannt sind. Cholelithiais und Cholecystitis mit Fieber zeigten keine Unterschiede in Quantität und Qualität der Bakterien gegenüber den fieberlosen Fällen. Für das reichlichere Bakterienwachstum bei Cholelithiasis und Cholecystitis gegenüber dem Normalen kommen neben Sekretstauung Läsionen des Magen-Darmepithels ursächlich in Betracht, Schädigungen wie sie im Verlauf eines akuten Magen-Darmkatarrhes bereits auftreten.

In 2 Fällen von Cholangitis mit remittierendem Fieber waren sowohl in der Leber- als auch in der Blasengalle reichlich Bacterium coli vorhanden. Der eine von diesen Fällen bot im Verlaufe der Erkrankung bei 3maliger Duodenalsondierung in größeren Zwischenräumen stets den gleichen Befund, dabei waren im Magen die Säurewerte: fr. Salzsäure 18, GA. 38 und es waren im sterilen unabhängig von der Duodenalsondierung entnommenen Mageninhalt keine Keime gewachsen. Gerade der Umstand, daß bei wiederholter Untersuchung, wie wir es bei diesem Fall sehen, und wie wir es auch in mehreren anderen Fällen beobachtet haben, stets das gleiche Ergebnis gewonnen wird, spricht dafür, daß die bei der Duodenalsondierung erhaltenen bakteriologischen Befunde recht gut verwendbar sind und uns wichtige Hinweise für die Diagnose und für den Erfolg unseres therapeutischen Handelns geben können.

Beide Fälle von Cholangitis boten noch eine bemerkenswerte Besonderheit. Bei dem ersten Falle floß bei der Duodenalsondierung die Lebergalle während mehrstündiger Beobachtung dauernd als ganz grünes klares alkalisches Sekret und auf Witte-Pepton erhielten wir ganz dunkelgrüne klare alkalischs Blasengalle, ein Befund, wie wir ihn unter mehr als 120 Sondierungen nur dies eine Mal erheben konnten und wie wir ihn auch in der Literatur bisher nicht berichtet finden. Je nachdem in der Galle das Bilirubin oder das Biliverdin überwiegt, ist die Farbe der Galle mehr gelb oder grün. Beim Menschen und bei den meisten fleisch-

fressenden Tieren kommt hauptsächlich das Bilirubin vor, es hat daher die Galle eine gelbe bis braune Farbe; nur im nüchternen Zustand und beim Hungern ist beim Menschen in der Blasengalle das Biliverdin etwas vermehrt.

Bei Pflanzenfressern, namentlich bei den Grasfressern wie Rind Schaf und Ziege findet sich vorwiegend das Biliverdin, und die Galle ist daher hier dunkelgrün. In unserem Falle enthielt sowohl die Blasengalle als auch die Lebergalle, überwiegend Biliverdin. Im Blutserum war dabei die direkte Bilirubinprobe stark positiv mit 27 Bilirubineinheiten. Die Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin mußte also in den feineren Gallenwegen erfolgen. Über die Ursache der starken Oxydation können wir nur Vermutungen äußern. Wie oben erwähnt, war an diesem Duodenalsekret bei fr. Salzs. im Magen Bacterium coli gewachsen. Wir wissen, daß diese Keime neben reduzierenden auch oxydierende Eigenschaften besitzen, es könnte also die Umwandlung auf bakterieller Einwirkung beruhen. Dagegen spricht aber, daß in anderen Fällen von Coliinfektionen der Gallenwege und auch in vitro bei Colikulturen keine solche Umwandlung gesehen wird.

Der zweite Fall von Cholangitis zeigte im Sediment sowohl in Leber- als auch Blasengalle reichlich sich lebhaft bewegende Flagellaten die Lamblia intestinalis, ein Befund, der sich in 4 getrennt vorgenommenen Sondierungen in gleicher Weise darbot. Wir konnten bei unseren Untersuchungen insgesamt unter 93 Fällen 5mal diese Protozoen feststellen. Über das Vorkommen derselben beim Menschen wurden in den letzten Jahrzehnten sowohl in Europa (Moritz und Hölzl, Müller, Fairise und Jacquot, Schilling u. a.) als auch in Amerika (Du Bois und Toro, Lyon) und Asien (Fischer) berichtet. Bei unseren 5 Beobachtungen hatten wir bei 3 Fällen keinen Anhalt, daß der Befund der Lamblia intestinalis in einem ätiologischen Zusammenhang mit der Erkrankung selbst steht. Es handelte sich dabei um einen sogenannten Icterus catarrhalis, eine Cholecystitis mit Ikterus und die bereits oben erwähnte Cholangitis. Anders jedoch glauben wir das Vorkommen bei den beiden übrigen Fällen bewerten zu müssen.

In einem Falle handelt es sich um einen 51jährigen Mann, der 1917 unter Fieber und heftigen Durchfällen mit blutig schleimigen Stühlen erkrankte. Nach 3 Monaten besserte sich etwas sein Zustand, jedoch blieben in den folgenden Jahren noch durchfällige oder breiige Stühle mit täglich 4—5 Entleerungen bestehen. Seit 1918 ist er allmählich blaß geworden und abgemagert. Bei der

jetzigen Krankenhausaufnahme handelte es sich um einen kachektisch aussehenden Mann mit mäßiger Anämie von 75 % Hämoglobin und 3600000 Erythrocyten. Er hatte täglich 3—4 Stühle von breiiger Konsistenz und im Duodenalsekret fanden sich reichlich Lamblia intestinalis; sonst ließ sich für die Darmerkrankung durch die Untersuchung kein ätiologisches Moment finden. Ein ganz ähnliches Krankheitsbild mit Lamblienbefund als einzige in Betracht kommende Ursache beschreiben Deglos sowie Fairise und Jacquot. Allen 3 Beobachtungen gemeinsam ist eine vorausgegangene akute Dysenterie oder eine dysenterieähnliche Erkrankung und anschließend eine über Jahre sich erstreckende Darmstörung mit zunehmender Kachexie und Anämie. Die Entwicklung scheint dabei so zu sein, daß zunächst eine nicht durch Lamblien bedingte Darmerkrankung erworben wird und infolge dieser Darmstörung ein günstiger Nährboden für die Lamblienbesiedlung entsteht, die dann durch massenhafte Vermehrung die Darmstörung unterhalten. Für diese angenommene pathogene Bedeutung spricht auch besonders der Fall von Fairise und Jacquot, der zur Obduktion kam, und bei dem sich chronische Ulzerationen besonders im Cöcum und Colon ascendens und als einzige Krankheitserreger im Stuhl und in Gewebsschnitten von ulcerösen Partien des Dickdarmes die Lamblien in großer Zahl fanden.

Im 2. Falle war ohne Beschwerden ein zunehmender Ikterus aufgetreten. Während der Beobachtung in der Klinik bestand kein Fieber, der Urin enthielt reichlich Gallenfarbstoffe, der Stuhl war wechselnd gefärbt, teilweise lehmfarben mit wenig nachweisbarem Urobilin, zeitweilig recht gut gefärbt mit starker Urobilinprobe. Die wechselnde Färbung des Stuhles, das Ergebnis der Duodenalsondierung und die negative Galaktoseprobe sprechen gegen einen sog. Icterus catarrhalis im Sinne einer Parenchymerkrankung der Leber, sondern vielmehr für einen Stauungsikterus durch Abflußbehinderung der Galle in den größeren Gallengängen. Bei der Sondierung waren in dem hellgelben Duodenalsaft massenhaft Lamblien zu sehen, teilweise einzeln sich lebhaft bewegend, teilweise in größeren Haufen zusammengeballt. Da wir aus der vornehmlichen Besiedlung des Duodenums durch Lamblia intestinalis schließen können, daß die Galle für die Entwicklung dieser Parasiten nicht ungünstig ist, da ferner die Lamblien im Darm in sehr großer Zahl vorkommen und ein recht beträchtliches Volumen einnehmen können (Moritz schätzte die Zahl der an einem Tage bei einem Kranken ausgeschiedenen Lamblien auf 18 Milliarden, die

bei grober Schätzung ein Volumen von ca. 10 ccm ergeben), so halten wir es auf Grund dieser Befunde für möglich, daß die Lamblia intestinalis eine Abflußbehinderung der Galle aus dem Choledochus bewirken kann und in unserem Falle als Ursache des Ikterus anzusprechen ist.

Überblicken wir die Resultate der bakteriologischen Untersuchungen des durch Sondierung gewonnenen Duodenalsekretes, so zeigt sich, daß wir in dieser Untersuchungsmethode bei kritischer Verwertung der Resultate eine Bereicherung unseres diagnostischen Apparates zur Erkennung von Erkrankungen des Darmes, der Leber und der Gallenwege erhalten haben.

## Literatur.

1. Brandenburg, Med. Klin. 1921, Nr. 19, 20, 25. — 2. Buchbinder, Arch. f. Verdauungskrankh. 1920, 26. — 3. Davis, Centralbl. f. Bakt. 1922, 3—4. — 4. Deglos, Kongr. C. 1920, 13. — 5. Deloch, Mitt. d. Grenzgeb. Bd. 35. — 6. Du Bois u. Toro, Kongr. C. 1912, 2. — 7. Fairise u. Jacquot, Kongr. C. 1913, 7. u. 8. — 8. Fischer, Centralbl. f. Bakt. 1920. — 9. Fleckseder, Wiener klin. Wochenschr. 1920, 20. — 10. Geßner, Arch. f. Hyg. 1889, 9. — 11. Gorke, Mitt. d. Grenzgeb. 35. — 12. Gregersen, Centralbl. f. Bakt. Orig. 1916. — 13. Hatieganu, Wiener klin. Wochenschr. 1918, 22. — 14. Jundell, Centralbl. f. Bakt. 36. — 15. Lepehne, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 137 u. Klin. Wochenschr. 1922, 41. — 16. Lindstedt, Münchener med. Wochenschr. 1923, 6. — 17. Lyon, Kongr. C. 1921. — 18. Madsen, zit. n. Fleckseder, Wiener klin. Wochenschr. 1910, 20. — 19. Mijake, Mitt. d. Grenzgeb. Bd. 6, 20. — 20. Moritz u. Hölzl, Münchener med. Wochenschr. 1892, 47. — 21. Nißle, Med. Klin. 1918, 2. — 22. Rolly u. Liebermeister, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83. — 23. Ruhs u. Frankl, Centralbl. f. Bakt. 1919 — 24. Schilling, Centralbl. f. Bakt. 1919. — 25. R. Müller, Med. Klin. 1916, S. 1307. — 26. Seyderhelm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 82. — 27. Weilhauer, Klin. Wochenschr. 1922, 51.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Katharinenhospitals in Stuttgart.
(Direktor: Geh. Sanitätsrat Sick.)

# Wege zur Beseitigung der Dauerausscheidung von Typhusbazillen mit dem Urin.

Von

Dr. **K. Sick** und Dr. **Hellmuth Deist**
Geh. San.-Rat Oberarzt der Abteilung.

Die Behandlung der Dauerausscheider von Typhusbazillen ist bisher ein so unfruchtbares und unbefriedigendes Gebiet des ärztlichen Handelns gewesen, daß jeder Erfolg auf diesem Felde mit besonderer Freude begrüßt werden wird. Deswegen sei der folgende Fall etwas ausführlicher mitgeteilt.

Bertha E., Dienstmädchen, 20 Jahre alt, kam am 15. X. 20 typhuskrank auf unsere Abteilung. Der Temperaturverlauf entsprach einigermaßen dem des klassischen Typhus. Die Darmerscheinungen fehlten fast vollständig, während gleich bei der Aufnahme Albuminurie, reichlich Leukocyten und hyaline Zylinder nachgewiesen wurden, ohne daß übrigens das Bild des Nephrotyphus zustande kam. Auf der Höhe der Fieberperiode trat ein frühzeitiger Abort ein. Mit dem 2. XI. 20 fiel das Fieber ab, die Temperatur blieb von da an normal. Das subjektive Wohlbefinden stellte sich außerordentlich schnell wieder ein. Bis zur Entfieberung wurden mit Urin und Stuhl Typhusbazillen ausgeschieden. Diese verschwanden aus den Fäces endgültig im Laufe des November, blieben dagegen im Harn bestehen. Von Ende November an mußte mit der Möglichkeit einer Dauerausscheidung durch den Urin gerechnet werden. Auch weiterhin konnte im Katheterurin regelmäßig ein vermehrter Gehalt von Leukocyten festgestellt werden. Mehrmalige Untersuchungen mit dem Cystoskop und dem Ureterenkatheter ergaben, daß eine nennenswerte Cystitis nicht bestand und daß die Ausscheidung der Bazillen nur aus der rechten Niere erfolgte. In dem aus der linken Niere entnommenen Urin konnten Typhusbazillen niemals kulturell gewonnen werden. Die Kranke, die bisher ohne die geringste Einwirkung arzneilich mit Urotropin, Kampfersäure, Salol und Bärentraubenblättertee behandelt worden

war, wurde nun nach Feststellung der Bazillenausscheidung aus nur einer Niere regelmäßigen Spülungen des rechten Nierenbeckens zunächst mit Hydrarg. oxycyanat. 1 : 5000 unterzogen. Diese wurden etwa jeden dritten Tag bis Anfang März fortgesetzt, ohne daß der Befund der Typhusbazillen im Urin sich änderte. Auf Rat von Herrn Professor Kielleuthner in München gingen wir dann zu Spülungen mit einer $^1/_2$ % Urotropinlösung über. Bei den nächsten Untersuchungen ergab sich, daß im Katheterurin der Blase weniger Leukocyten als bisher gefunden wurden und daß Ende März zum erstenmal keine Typhusbazillen mehr nachweisbar waren. Dieser Befund der Bazillenfreiheit des Urins wurde bei gleichzeitigem Aussetzen der Urotropinspülungen noch zweimal erhoben. Daraufhin entließen wir dann die Patientin am 19. III. 21 in bazillenfreiem Zustande in der Hoffnung, durch diese Maßregeln die Dauerausscheidung beseitigt zu haben. Es sei noch hervorgehoben, daß trotz reichlichster Ureteren- und Nierenbeckenspülungen sich bei der Kranken niemals irgendwelcher Reizzustand der Blase oder von Ureter und Nierenbecken entwickelt hatte.

Das Jahr nach der Entlassung von unserer Abteilung wurde für das Mädchen zum Leidensweg. Nach kurzem Aufenthalt in der Heimat trat es im städtischen Krankenhaus zu T. als Dienstmädchen ein. Hier wurden Anfang Mai 1921 zum ersten Mal wieder Typhusbazillen im Urin nachgewiesen, was zu dem rechtlich unhaltbaren Vorwurf der dortigen Krankenkasse führte, das Mädchen sei hier „ungeheilt“ = krank i. S. der Reichsversicherungsordnung entlassen worden. Nach vorübergehender Isolierung in der Medizinischen Klinik zu T. wurde die Patientin, der es unmöglich war, als Dauerausscheiderin auf dem Arbeitsmarkt in Wettbewerb zu treten, schließlich in unserem Krankenhaus unter den notwendigen Sicherungsmaßnahmen als Dienstmädchen im Außendienst eingestellt. Es war höchst eindrucksvoll zu beobachten, wie sich bei dem früher frischen, kräftigen, lebensfrohen Mädchen unter der Last ihrer Bazillenträgerschaft und dem Gefühl der Minderwertigkeit gegenüber ihrer Umgebung allmählich asoziales Gebaren und hysterische Symptome entwickelten, die zu Schwierigkeiten mit der Verwaltung des Krankenhauses und der Stadt zu führen drohten, da das Mädchen die Absicht erkennen ließ, die ihr vorgeschriebenen Desinfektionsmaßnahmen nicht mehr einwandfrei durchzuführen. Am 12. II. 22 kam die E. erneut wegen einer Angina foll. wieder auf die Krankenabteilung. Als Nebenbefund blieb eine Aphonie zurück, die nach dem Kehlkopfspiegelbefund psychisch bedingt sein mußte und auf Suggestivmaßnahmen sofort zu beheben war. Nach Abklingen der Angina wurde die Frage der Bazillenausscheidung nochmals geprüft und festgestellt, daß

nach wie vor die Bazillen nur aus der rechten Niere ausgeschieden wurden. Der Urin der linken Niere blieb steril. Wieder keine Anzeichen einer nennenswerten Cystitis! Ein allerdings von vornherein nicht erfolgversprechender Selbstmordversuch (das Mädchen legte sich in einem nur selten unbenutzten Raum vor die offene Leuchtgasleitung) gab über ihre Gemütsverfassung klaren Aufschluß und rechtfertigte energisches Vorgehen. Es wurde daraufhin beschlossen, nochmals mit allen Mitteln einen Versuch zu machen, die Bazillen zu vertreiben. 2—3tägige Spülungen mit 1% Urotropinlösung hatten indes nur den Erfolg, daß zeitweilig, aber nicht dauernd der Urin steril blieb. Die Frage der Vaccination wurde erwogen, aber wegen ihres nur ungewissen Erfolges schließlich doch verworfen. So blieb noch die völlige Entfernung des Organes übrig. Bei der Indikationsstellung zur Nephrektomie gingen wir von folgenden Gesichtspunkten aus: Dem Mädchen mußte neben den ärztlichen auch besonders aus ethischen und sozialen Gründen geholfen werden. Es hatte sich bei der Kranken eine Art von traumatischer Hysterie entwickelt, die es ihr nicht erlaubte, sich verstandesmäßig mit ihrer Bazillenträgerschaft abzufinden und die notwendigen Folgerungen für ihre Lebensführung daraus zu ziehen. Sie fühlte sich ihrer Umgebung, die ihr oft nicht sehr verständnisvoll begegnete, gegenüber stets — nicht ganz mit Unrecht — beeinträchtigt. Sollte sie ungeheilt als Dauerausscheiderin entlassen werden müssen, so war mit Sicherheit vorauszusehen, daß sich sofort Schwierigkeiten mit den Behörden ergeben würden. Es war auch nicht abzusehen, wie das Mädchen infolge ihrer krankhaften Uneinsichtigkeit durchs Leben kommen sollte, da ihr im allgemeinen als Dauerausscheiderin Stellungen als Dienstmädchen verschlossen blieben. Da es sich aber nach häufiger und stets übereinstimmender Untersuchung um eine Ausscheidung aus nur einer Niere handelte, versprach die Nephrektomie vollen Erfolg. Aus diesen und den sozialen und psychischen Gründen hielten wir die Voraussetzungen für die Operation gegebene. Der Chirurg ging sofort auf unsere Gedankengänge ein und so wurde am 15. V. auf unserer chirurgischen Abteilung durch Herrn Professor Steinthal die Nephrektomie ausgeführt und zwar wurde auf unseren Vorschlag der Ureter bis an die Einmündung in die Blase mitentfernt, da Schwierigkeiten beim Ureterenkatheterismus die Möglichkeit von spezifischen Veränderungen im Harnleiter offen gelassen hatten [1]).

1) Vgl. Centralbl. f. Chir. 1922 S. 1531.

Unmittelbar nach der Operation wurde mit der Platinöse aus dem Nierenbecken ein Abstrich gemacht, aus dem massenhaft Typhusbazillen in Reinkultur wuchsen. Die Niere mit Nierenbecken und Harnleiter, die in der Prosektur unseres Krankenhauses von Herrn Obermedizinalrat Dr. Walz eingehend untersucht wurde, bot schon äußerlich auffällige anatomische Veränderungen. Auf den ersten Anblick schien eine embryonale Lappung vorzuliegen, während der Harnleiter und das Nierenbecken zunächst keine krankhaften Veränderungen der Schleimhaut erkennen ließen. An einzelnen Stellen der Nierenoberfläche zeigten sich im Grunde der Furchen derbere, narbige Stellen, wie sie bei Infarkten zurückbleiben. An all diesen Stellen ergaben die mikroskopischen Schnitte im Grunde der Einziehung ein stark verändertes Gewebe, das aber nicht einer Infarktnarbe entsprach, sondern aus derberem Gewebe mit zahlreich darin eingelagerten Cystchen bestand, welche die Größe eines Nierenknäuels und darüber besaßen und von einem ziemlich niedrigen kubischen Epithel ausgekleidet waren. Diese Gewebspartien erstreckten sich, keilförmig sich verjüngend, mehrere mm in das Nierengewebe hinein. Am Rande eben dieser krankhaft veränderten Gewebspartien, sowie sonst im Nierengewebe und im Bindegewebe und in der Gegend des Nierenbeckens waren zahlreiche größere und kleinere Rundzelleninfiltrationen vorhanden in der für chronisch-entzündliche Prozesse charakteristischen Gestalt und Anordnung. Nur an einzelnen Stellen und zwar auch im funktionierenden Nierengewebe fanden sich solche Zellanhäufungen mit größerer Anzahl von fragmentiert-kernigen Leukocyten und Plasmazellen. Da wo solche Entzündungsherde in der Nähe des Nierenbeckens anzutreffen waren, konnte auch eine entzündliche Infiltration der Nierenbeckenschleimhaut festgestellt werden. Im übrigen war die Histologie des Nierengewebes in Mark und Rinde als normal zu bezeichnen bis auf auffällige Erweiterung zahlreicher Lymphräume, die dem Schnitt schon makroskopisch an manchen Stellen ein löcheriges Aussehen verliehen. Man wird dies als Ausdruck abnormer Zirkulationsverhältnisse ansehen dürfen. Die Färbung der Schnitte auf Bakterienwachstum ließ durchweg im Stiche. Die Untersuchung verschiedener Partien des Harnleiters ergaben keine Wand-, besonders keine Schleimhautveränderungen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Niere in verschiedener Beziehung erhebliche pathologische Veränderungen aufwies. Die Cystenbildung mußte wohl als eine kongenitale Fehlbildung, Hamartom, aufgefaßt werden. Die Anzeichen von Entzündung, die in den verschiedensten Partien des Organs sich festgesetzt hatten wiesen jedoch auf entzündliche Veränderungen älteren Datums hin die möglicherweise zur Zeit der Typhuserkrankung entstanden waren oder aber auch schon einer früheren Zeit angehören konnten. Auf eine schon frühere Möglichkeit einer Infektion der Harnwege weist ja der zu Beginn der Erkrankung eingetretene Abortus hin. Als das Wichtigste wird wohl die Beteiligung der Nierenbecken

schleimhaut an der Entzündung zu bezeichnen sein, denn an diesen Stellen ist am leichtesten ein Durchwandern oder Durchbrechen der Bakterien denkbar. Daß in unseren Schnitten keine Bakterienanhäufungen zu finden waren, gilt nicht viel, da nur das negative Resultat von Serienuntersuchungen einen gewissen Wert gehabt hätte. Es war demnach die Niere mit einer großen Anzahl älterer und frischer Krankheitsprozesse durchsetzt, eine Tatsache, auf deren Bedeutung wir später noch eingehen müssen.

Der Ablauf der Bazillenausscheidung vollzog sich nun schnell. Im Blasenurin waren am 23. V., also 8 Tage nach der Operation, Typhusbazillen noch nachweisbar, die aber nach einigen Blasenspülungen mit Kaliumpermanganatlösung verschwanden und auch nach dem Aussetzen der Spülungen nicht mehr auftraten. Im August wurde dann die Patientin nach abgeschlossener Wundheilung bazillenfrei entlassen.

Am 8. XII. 22 wurde sie von uns nochmals untersucht. Sie machte einen frischen, seelisch ausgeglichenen Eindruck und arbeitet regelmäßig in ihrem früheren Beruf. Beschwerden — auch von seiten der Wunde — bestehen nicht. Cystoskopisch zeigt sich, daß bezüglich der Blase vollkommen normale Verhältnisse vorhanden sind. Die rechte Harnleiteröffnung ist auffallend blaß und hat die Form einer mäßig tiefen aber breiten Mulde. Ein Eindringen des Katheters in die Öffnung erwies sich als unmöglich. Der aus der Blase entnommene Urin blieb steril.

Ein bakteriologisch interessanter Einzelbefund ist noch nachzutragen. Die aus dem Harn gezüchteten Typhuskolonien hatten bis zur Ausführung der Nephrektomie in jeder Richtung die Eigenschaften der Typhusbazillen gezeigt, was außer in unserem Laboratorium durch Untersuchung an verschiedenen Stellen, auch im hygienischen Institut Tübingen bekräftigt worden war. Nach der Operation waren sie noch bis zum 23. V. nachweisbar gewesen. Dann aber trat eine auffallende Änderung ein. Es wuchsen zwar noch reichliche Kolonien, die nach der Farbe ihres Wachstums auf Dreifarbenagar und Drigalski als Typhusbazillen anzusprechen waren, aber die Beweglichkeit der Typhusbazillen und besonders die Agglutinabilität eingebüßt hatten und Gasbildner waren. Bei eingehender Nachprüfung mit verschiedenen Nährböden ergab sich weiter ein Fehlen von Indolbildung, was wieder für Typhus sprach, dafür in der Farbe des Wachstums bei verschiedenen Agarnährböden ein wechselndes Verhalten, was einerseits für Coli andererseits für Typhus und auch für Bact. faecalis alkaligenes verwertet werden konnte. Der Untersucher (Hofrat Koch) sprach sich schließlich für ein Bakterium zwischen Coli und Fäcalis alkalig. aus. Das eigenartige Verhalten dieser Bazillen blieb bis September 1922 dasselbe. Dann wurde bis Dezember nicht mehr untersucht. Die letzte Untersuchung am 8. XII. 22 ergab, wie oben schon berichtet, sterilen Urin.

Im vorstehenden ist ein Fall geschildert, der in mehr als einer Hinsicht Interesse erfordert. Er zeigt zunächst, daß es, wofür

bisher in der Literatur ein Beispiel fehlt, eine dauernd einseitige Urindauerausscheidung von Typhusbazillen gibt. Er beweist ferner, daß ein solcher Fall bei erfüllter Indikation und unter besonderen Umständen (soziale und psychische Komponente) durch die hier als heroisch zu bezeichnende Methode der Nephrektomie und Ausrottung des Harnleiters von seiner Bazillenträgerschaft befreit werden kann. Er stellt ferner einen Beitrag zu den an sich seltenen pathologisch-anatomischen Befunden bei Dauerausscheidern von Typhusbazillen dar. Unsere Kenntnisse sind darüber, vor allem was Urinausscheider anbelangt, äußerst dürftig. Daß sie es sind, ist auch kein Wunder, wenn man die Statistik berücksichtigt. Hermel fand bei einem Material von 24500 Typhusfällen nur 0,25% Dauerausscheider und aus einer anderen Arbeit wieder geht hervor, daß sich unter 314 Dauerausscheidern nur 7% Urindauerausscheider befanden (Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt). Bei den Stuhlausscheidern ist es ja anders. Hier hatte man bei Cholecystektomierten auch mehr Möglichkeit der Untersuchung. Tiefgreifende Veränderungen in der Gallenblase bei Stuhlausscheidern sind mehrfach beschrieben, z. B. Göbel, Messerschmidt, Knauer, Bindseil. Die Befunde an den Nieren von Dauerausscheidern sind wesentlich kärglicher. Messerschmidt konnte bei einem Menschen, der in den letzten 6 Jahren seines Lebens mit dem Stuhl und nur ein Jahr lang nach Beginn der Erkrankung auch mit dem Harn Typhusbazillen ausgeschieden hatte, autoptisch in einer Nebenniere und in einer Niere Bazillen nachweisen. Alle andern Untersucher fanden bei Dauerausscheidern in den Harnwegen nichts. Anders ist es bei Pyonephrosen, die als solche, also ohne Beziehung zu einem Typhus operiert werden und bei denen dann nachher als Ursache der Pyonephrose Typhusbazillen nachgewiesen werden konnten. Mayer fand bei einem solchen Fall spezifische Ulcera und Narben im Nierenbecken, ebenso Greaves. In unserem Fall war pathologisch-anatomisch sowohl makro- wie mikroskopisch an Niere und Harnleiter keine spezifisch-typhöse Veränderung zu entdecken, trotzdem bei Entnahme aus dem Nierenbecken des Präparates massenhaft Typhusbazillen wuchsen. Eine Angabe von Englisch, man finde bei der großen Mehrzahl der an Typhus Gestorbenen spezifische Veränderungen an den Harnorganen, bedarf bei Durchsicht unseres Materials noch einer Bemerkung. Wir haben seit 1907 160 Typhuskranke, meist schwere sporadische Erkrankungen, mit 40 Todes-

fällen auf der Abteilung gehabt. 28 mal wurde die Sektion ausgeführt. Dabei wurde nur 10 mal eine parenchymatöse Schwellung und 1 mal noch eine Nierenbeckenerweiterung notiert, Veränderungen, die nach Lage der Fälle — die Kranken starben meist auf der Höhe des Typhus — nicht allein mit dem Typhus in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Eine glatte Erklärung der Pyelitis oder Cystitis typhosa durch anatomische Befunde zu bekommen, ist nicht immer möglich. Darüber ist manches in der Literatur aufgezeichnet. Nur muß man bei diesen Mitteilungen der Literatur unterscheiden zwischen der Ausscheidung der Bazillen während des klinischen Typhus und zwischen der Dauerausscheidung. Daß die Typhusbazillen während der eigentlichen Erkrankung das Filter der Niere passieren (in etwa 30—50 %), ist an sich nichts Überraschendes. Die Bakteriämie sowie die vorausgehende diffus toxische Erkrankung ermöglicht den Bazillen den Durchtritt. Darüber, wie es zur Dauerausscheidung mit dem Urin kommen kann, bestehen bisher nur Hypothesen. Die einfachste ist die Annahme einer typhösen Nephritis (Richet, Krause, Wissokowicz). Besteht diese Ansicht zu Recht, sollte man doch wohl erwarten, bei Nephrotyphus besonders häufig Nierendauerausscheider zu bekommen und bei Autopsien mehr positives in dieser Richtung zu sehen, als tatsächlich der Fall ist. Derselbe Mangel eines pathologisch-anatomischen Hintergrundes besteht bei der Annahme embolischer Nierenherde (Conradi), die dann zur Dauerausscheidung führen sollen. Einleuchtend und in unserem Falle bestätigt ist die besonders durch Englisch vertretene Anschauung, daß überall da, wo schon irgendein locus minoris resistentiae besteht, eine Ansiedlung und fernerhin eine Dauerausscheidung der Bazillen erfolgt. Stuhldauerausscheider sind ja bekanntlich häufig auch Gallensteinträger [1]). Die Parallele zu den Nierensteinen liegt nahe. Nach Pick können sich die Typhusbazillen auch in der Prostata ansiedeln und zu einer typhösen Prostatitis führen, wenn vorher schon eine Schädigung der Vorsteherdrüse bestand. In ähnlichem Sinn hat Saphier eine typhöse Orchitis beschrieben, die dann ebenfalls zur Urindauerausscheidung führte. Die Annahme eines pathologischen Prozesses in der Niere im vorliegenden Falle vor der Typhuserkrankung ist äußerst wahrscheinlich, fast

1) Vgl. Hirsch, Verhandlungen d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte, Dresden 1907.

sicher, ohne daß man dabei an die Defektbildung, an das Hamartom denken müßte. Vielmehr muß bei der Möglichkeit früherer Infektionen eine entzündliche Erkrankung des Nierengewebes und Nierenbeckens vorausgesetzt werden. Der zu Beginn der Krankheit aufgetretene Abort ist eine weitere Stütze für die Annahme eines früheren Infekts.

Eigenartig und nur einer Wahrscheinlichkeitserklärung zugänglich bleibt das Verhalten der nach der Operation aus dem Harn gezüchteten Bazillen. Einen Zusammenhang zwischen den vor der Operation vorhandenen klassischen Typhuskeimen und den nach dem 23. V. wachsenden in vieler Hinsicht differenten Bazillen annehmen zu wollen, wäre gezwungen. Besonders der Verlust der Agglutinabilität und der Beweglichkeit ist ein zu tiefgreifender Unterschied, als daß man noch an eine Änderung der Wachstumsbedingungen der klassischen Typhusbazillen denken könnte. Bezüglich der Änderung der Agglutination besteht ja eine gewisse Parallele zum Nephrotyphus, von dessen Erregern behauptet wird (Deutsch), daß sie ganz den eigentlichen Typhusbazillen gleichen, aber inagglutinabel sind. Diese Bazillen sind es aber von Beginn der Krankheit an und ändern nicht ihr Verhalten im Verlaufe derselben. Viel einleuchtender scheint die Erklärung zu sein, daß die zuletzt gefundenen Bazillen gar nichts mit den Typhusbazillen zu tun haben, sondern daß es sich um Erreger handelt, die entweder, solange die Typhusbazillen ausgeschieden wurden, vollkommen überwuchert waren, oder aber vielleicht im Anschluß an den operativen Eingriff, der nicht fieberlos verlief oder an die Blasenspülungen erst in die Blase verschleppt wurden. Daß in den ersten Tagen nach der Operation aus dem Blasenurin noch typische Typhusbazillen zu züchten waren, erklären wir uns analog der zunächst noch bestehenden tuberkulösen Cystitis nach Nephrektomie bei einseitiger Nierentuberkulose. Nimmt man in der Niere auch den primären Typhusbazillen erzeugenden Herd an, muß man im Lauf der Zeit mit einer sekundären spezifischen Cystitis rechnen. Diese wird analog den Verhältnissen bei der Tuberkulose nach der Nephrektomie allmählich zur Ausheilung kommen.

Noch eine kurze Kritik der Behandlung der Urindauerausscheider. Es ist eine bakteriologisch gesicherte, wohl bekannte Tatsache, daß bei Dauerausscheidern ein schubweises Auftreten der Bazillen möglich ist. Damit ist es wohl auch zu erklären, daß wir selbst bei unserer Kranken vor der ersten Entlassung nach der Urotropinnierenbeckenspülung 3mal sterilen Urin feststellen konnten. Daß die Bazillen von selbst aus dem Urin verschwinden können oder besser gesagt für längere Zeit nicht nachweisbar werden, um später ungehemmt weiter zu wuchern, erklärt sicherlich manchen angeblichen therapeutischen Erfolg der medikamentösen Therapie bei Urinausscheidern. Bei den Stuhlausscheidern liegen ganz ähnliche Verhältnisse vor. Um ein

sicheres Urteil über die Art der Ausscheidung zu erhalten, sind daher regelmäßige monatelang fortgesetzte Untersuchungen notwendig. Für die Beurteilung der Wirkung der Behandlung ist es auch notwendig zu wissen, ob es sich tatsächlich um Dauerausscheider gehandelt hat oder nur um eine schon im Ablauf befindliche Bazillenausscheidung am Ende eines frischen Typhus. Kach hat in einer zusammenfassenden Arbeit ungefähr alle Mittel angegeben, die zur Bekämpfung der Dauerausscheider verwandt worden sind. Im allgemeinen wird wohl die Ansicht von Knauer zu Recht bestehen, daß Bazillen, die $^1/_2$—1 Jahr nach Beginn des Typhus immer noch ausgeschieden werden, jeder internen Therapie trotzen. Jedenfalls darf eine Arbeit aus dem Reichsgesundheitsamt aus dem Jahr 1912, wonach reichlicher Gebrauch der Harndesinficientia die Bazillenträger von ihren Schmarotzern ohne zu große Schwierigkeiten befreie, nicht unwidersprochen bleiben. Wenn in der Literatur über Heilungen von Dauerausscheidern berichtet wurde, sind diese Mitteilungen zumeist angegriffen worden und können wohl ernsten Nachprüfungen kaum standhalten. Hierher gehören auch die Angaben über Heilungen von Dauerausscheidern mit Hilfe von Borovertin (Niepraschk, Brem, Schneider). Ob mit der Autovaccinierung tatsächlich, wie es in einzelnen Arbeiten (Kach, Schwer, Brem, Irvin) behauptet wird, Erfolge zu erzielen sind, muß noch weiter geklärt werden. Das Verfahren scheint aber ernster Beachtung zu empfehlen zu sein. Bezüglich der Autovaccinierung berichtet übrigens Schwer, in gewisser Beziehung analog zu unserem Fall, daß nach der Vaccinierung die Keime bald avirulent und inagglutinabel würden.

Eine chirurgische Therapie ist in ähnlicher Weise wie in vorliegendem Fall unseres Wissens noch nicht angewandt worden. Daß sie erfolgreich war, geht aus diesen Zeilen hervor. Es muß aber betont werden, daß zur Indikationsstellung der Nephrektomie bei einem Typhusbazillenurinausscheider neben der absolut sicher einseitigen Ausscheidung noch andere Motive gehören, die in dem vorliegenden Fall in den sozialen und psychischen Rücksichten begründet waren. In jedem Fall von einseitiger Typhusbazillenausscheidung durch den Urin ohne weiteres die Entfernung der betreffenden Niere empfehlen zu wollen, liegt uns fern, da die Entseuchungsmaßnahmen sicherer als bei dem Stuhlausscheider durchzuführen sind. Sehr wichtig ist es, den Ureter mitzuentfernen. Aus dem Befund der letzten Cystokopie am 8. XII.

22 geht hervor, daß schnell eine Verödung und Obliteration des untersten Ureterabschnittes eintritt, die für den Fall, daß in Blasennähe doch noch ein Ulcerationsprozeß mit einem Bazillenherd bestünde, nur sehr erwünscht sein kann. Im allgemeinen kann man sagen, daß bei einem Urinausscheider die Nephrektomie mit Wegnahme des Ureters bei weitem größere Aussichten auf eine Dauerheilung gibt als die Entfernung der Gallenblase bei einem Stuhlausscheider. Bei dem letzteren beweist der pathologisch-anatomische Befund, daß neben dem Vorhandensein in der Gallenblase die Typhusbazillen meist noch in den Gallengängen der Leber, im Darm, ja im Pankreas weiter schmarotzen können. Es ist erfreulich, auf diesem schwierigen Gelände durch radikales Vorgehen einen dauerhaften Erfolg erlangt zu haben.

## Literatur.

Bindseil, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. 1913, Bd. 74, S. 369. — Brem, ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 52, S. 283. — Bumke, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. 1916, S. 87. — Conradi, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 66. — Cummis, Journ. of R. Army med. Corps 1910, S. 14. — Deutsch, Wiener klin. Wochenschr. 1915, S. 968. — Englisch, Wiener med. Presse 1907, Nr. 30. — Geiger, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 468. — Geronne, Berliner klin. Wochenschr. 1915, S. 342. — Göbel, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 78, S. 555. — Greaves, Brit. m. journ. 13. Juli 1907. — Hermel, Beitr. zur Klinik der Infektionskrankh. 1919, S. 176. — Herz, Wiener klin. Wochenschr. 1916, S. 1290. — Hirsch, Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Ärzte, Dresden 1907. — Joachimoglu, Zeitschr. f. Urologie Bd. 16, S. 97. — Irwin, Lancet 1909, Nr. 5. — Kach, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, S. 87. — Kalberlah, Beitr. z. Klinik der Infektionskrankh. 1916, S. 75. — Knauer, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 85, S. 237. — Krause, Med. Klinik 1915, S. 581. — Küstler-Günzler, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. 1916, S. 447. — Leitner, Wiener klin. Wochenschr. 1918, S. 731. — Lemierre, Journ. d'urol. 1912, Nr. 1. — Levy, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1500. — Liefmann, Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 509. — Mandelbaum, Münchener med. Wochenschr. 1910. — Martz, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 80, S. 354. — Mayer, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 81, S. 124. — Melchior, Zeitschr. f. Urologie 1916, S. 129. — Messerschmidt, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 75, S. 411. — Meyer, Grenzgebiete Bd. 19. — Niepraschk, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. 64, S. 454. — Oppenheimer, Zeitschr. f. urol. Chirurgie 1913, S. 17. — Paulicek, Wiener klin. Wochenschr. 1918, S. 670. — Pick, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 31. — Reichsgesundheitsamt, Arbeiten aus dem, 1912. — Richet, Presse med. 1912, S. 415. — Saphier, Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 48. — Scheidemantel, Würzburger Abhandlungen 1913. — Schneider, Straßburger med. Zeitung 1909. — Schott, Med. Klinik 1912, S. 1426. — Schuhmacher, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 66. — Schwer, Veröffentl. auf dem Gebiet der Medizinalverw. 1916, S. 31. — Steinthal, Centralbl. f. Chirurgie 1922. — Stuber, Münchener med. Wochenschr. 1918, S. 201. — Weinen, Grenzgebiete Bd. 32, 1920. — Weinfurter, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 75. — Wilcke, Zeitschr. f. Med.-Beamte 1913, S. 712. — Wyssokowicz, Münchener med. Wochenschr. 1910, S. 966.

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München
(Fr. Müller).

# Studien über das Bronchialatmen.

Von

**Paul Martini** und **Heinrich Müller.**

(Mit 8 Abbildungen.)

Der eine von uns (1) konnte vor einiger Zeit Mitteilungen über die Analyse des Bronchialatmens machen. Die damals gewonnenen Erfahrungen über die Höhenlage dieses Atemgeräusches lassen im Verein mit früheren Untersuchungen Friedrich Müller's (2) eine untere Grenze dieser komplexen Schallerscheinung bei 300—500 Schwingungen in der Sekunde $= e^1 - c^2$ und eine obere um 1000 Schwingungen in der Sek. $= c^3$ als sicher erscheinen.

Aus einer großen Reihe von Veröffentlichungen (3) wissen wir, daß das sog. Bronchialatmen wirklich im Bronchialbaum entsteht. Andererseits ist sehr wenig darüber bekannt, welche besonderen Teile des Bronchialsystems für die charakteristischen Töne dieses Atemgeräusches verantwortlich zu machen sind. Und doch wäre eine derartige Feststellung von Wichtigkeit, sie könnte uns in vielen Fällen Aufschluß geben über Sitz und Ausdehnung einer Infiltration: in allen Fällen, in denen überhaupt Bronchialatmen zu hören ist, muß die den Schall leitende Brücke infiltrierten Lungengewebes bis nahe an den Ort der Entstehung des Bronchialatmens hineinreichen. Kennen wir also den Ort der Entstehung, so haben wir zugleich mit der Beobachtung dieses Geräusches die Feststellung über die ungefähre Tiefenausdehnung des krankhaften Prozesses gemacht. Wir bemühten uns daher einen Einblick in die im Bronchialsystem sich abspielenden Schwingungsvorgänge zu gewinnen, um auf diese Weise Anhaltspunkte für die Beantwortung des Problems zu erhalten.

In der medizinischen Literatur ist darüber bis jetzt, soweit wir sehen, fast nichts bekannt. R. Geigel (4) stellte mit Bedauern

die Tatsache fest, „daß wir nicht einmal wissen, wie weit hinunter im Bronchialbaum sich überhaupt durch Reflexion und Interferenz die stehenden Wellen bilden können, die den Klang des Bronchialatmens liefern. Nur das ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß die feineren Bronchien, die keine Knorpelplatten mehr in ihrer Wand haben, unter normalen Umständen nicht mehr dafür in Betracht kommen."

Wir halten die hier geforderte Vermehrung der Wandresistenz durch Knorpelplatten nicht für eine unbedingte Voraussetzung der Entstehung von Eigenschwingungen in den kleineren Bronchien. Es gibt aber noch andere Gründe, die im Sinne von R. Geigel's Schlußfolgerung sprechen. Vor allem werden in sehr engen Röhren, die in der Reibung begründeten Widerstände gegen Luftschwingungen sehr groß. Darüber hat T. A. Schultze (5) mitgeteilt, daß es ihm nicht gelang, Schall durch Röhren mit einem kleineren Durchmesser als 1 mm zu treiben. Der eine von uns (1) konnte bei Versuchen über Schlauchstethoskope bei Schläuchen von der lichten Weite von 1 mm keine Schallwahrnehmung mehr machen. In gleicher Weise geht aus dessen Versuchen hervor, daß eine Glasröhre von 1 mm Lumen keinen Einfluß mehr auf die Schwingungsbewegung in einem Röhrensystem hat. Dieses Ergebnis wurde gewonnen bei Systemen von 2—6 miteinander verbundenen Röhren von abnehmender lichter Weite (größte lichte Weite 10 mm, kleinste 1 mm) von je 10 cm Länge. Ein solches System unterscheidet sich jedoch sehr von dem menschlichen Bronchialbaum; dessen einzelne Äste sind (von einer zur nächsten Gabelung) erheblich kürzer, nur ca. 1—3 cm lang. Die hohen für das Bronchialatmen charakteristischen Töne können nicht einseitig als Grundtöne des ganzen Bronchialbaumes aufgefaßt werden, sondern eher als Teiltöne einzelner oder weniger kurzer Zweige.

Bei der Unübersichtlichkeit des in die Lunge eingesenkten Bronchialsystems ist es kaum möglich, über die akustischen Verhältnisse dieser einzelnen Zweige auf experimentellem Wege Aufschluß zu erhalten. Wir suchten daher zunächst an Gummischläuchen zu bestimmen, bis zu welcher geringsten lichten Weite Gummischläuche noch Eigenschwingungen ergeben könnten, und in welcher Größenordnung sich diese Eigenschwingungen hielten.

## 1. Versuche über Eigenschwingungen in Schläuchen, besonders in engen.

Die Eigenschwingungen der Schläuche wurden ausgelöst durch Durchbrennen einer über das „offene" Schlauchende gespannten Kondommembran. Als Durchbrennvorrichtung diente uns ein Platindraht, der in den Stromkreis eines 10 Volt-Akkumulators eingeschaltet war und durch Stromschluß zum Glühen gebracht wurde.

Der sich erhitzende Draht erwärmte erst die Luft im Gummischlauch und in der Registrierkapsel, so daß beim Durchbrennen des Kondomgummis eine plötzliche Druckschwankung im zu prüfenden System resultierte, welche die unmittelbare Ursache der Eigenschwingung darstellte.

Entsprechend den außerordentlich kleinen Massen der in Betracht kommenden Lufträume war die Dämpfung der Eigenschwingungen sehr groß und besonders bei den kleinsten und engsten Schläuchen mußte infolge ihrer voraussichtlich sehr hohen Schwingungszahlen eine sehr kurze Gesamtschwingungsdauer erwartet werden.

Die Anforderungen an das Registriersystem waren also sehr hohe; es war von ihm zu fordern: 1. eine hohe Eigenschwingungszahl, größer noch als die der zu registrierenden Eigenschwingungen (7), 2. eine sehr hohe womöglich aperiodische Dämpfung um eine Konkurrenz zwischen den Eigenschwingungen des zu untersuchenden Röhrensystems und des Registriersystems zu vermeiden. Alle Kondomgummikapseln (O. Franksche Segmentkapseln) erwiesen sich dazu nicht als ausreichend, ihre Eigenschwingungszahlen konnten auch durch stärkste Spannung nicht hoch genug getrieben werden und vor allem war ihre Dämpfung viel zu gering, als daß sie nicht die Schwingungen der Röhrensysteme völlig überlagert hätten.

Lediglich die von O. Frank und Ph. Broemser (7) beschriebene Herzton-(Glimmer)-Kapsel erwies sich nach einigen für unsere Zwecke notwendigen Modifikationen als verwendbar. Das bei dem Edelmannschen Modell mit ihr verbundene ca. 6 cm lange Stahlrohr mußte entfernt werden. Bei Belassung des noch übrigbleibenden etwa 2 cm langen Kapselhohlraumes oder eines großen Teils desselben (Abb. 1) entstand beim Übergang zu engen Schläuchen ein fast kubischer Hohlraum mit sehr verengter Öffnung.

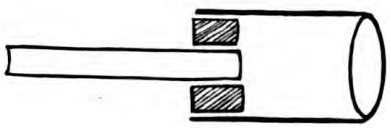


Abb. 1.

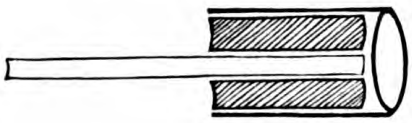


Abb. 2.

Die Eigenschwingungen derartiger Hohlräume sind nach Helmholtz's (8) theoretischen Entwicklungen und auch nach Sondhauss' und Wertheim's experimentellen Feststellungen merkwürdig vertieft. Zugleich wird bei enger Öffnung der Energieverlust bei den einzelnen Schwingungen geringer, die Dämpfung also kleiner. In Übereinstimmung

erhielten wir beim Zustandekommen eines solchen Registriersystems eine Überlagerung durch verhältnismäßig träge (200—300 Schw./Sek.) und weniger gedämpfte Schwingungen.

Es mußte daher auch noch der eigentliche Kapselhohlraum bis auf 1—2 mm Tiefe verkürzt werden um die Entstehung der eben geschilderten Systemteilschwingung zu verhüten. (Abb. 2.)

Als Lichtquelle diente eine Bogenlampe.

Registriert wurde auf dem Bromsilberpapierstreifen des 6 cm breiten Edelmann'schen Kymographions. Wurde der Hebel des Kymographions auf „Lauf" gestellt und so zugleich der photographische Spalt geöffnet, so kam durch Kontakt gleichzeitig der Platindraht zum Glühen bzw. die Kondommembran zum Durchbrennen.

Als Zeitschreibung diente durchgehends eine A-Stimmgabel = 110 Schw./Sek. mit einem Oberton von ca. 690 Schw./Sek.

Bei weicheren Schläuchen wurde die Kondommembran über ein dem distalen Schlauchende eingefügtes gleichkalibriges (etwa 6 mm langes) Glasrohr gespannt. Auf den Ablauf der Eigenschwingungen war dies ohne Einfluß.

Die Theorie des Schalls in zylindrischen luftgefüllten Hohlräumen, z. B. Schläuchen, ist unkompliziert und seit alters her bekannt. Nach ihr berechnet sich die Eigenschwingungszahl pro sec. solcher Hohlräume entsprechend der Formel

$$n = \frac{c}{2l},$$

wobei n die Eigenschwingungszahl, c die Fortpflanzungsgeschwindigkeit in Luft (331 m/Sek.) und l die Röhrenlänge bedeuten.

In Wirklichkeit gilt diese Formel jedoch nur mit einer Reihe von Einschränkungen. Eine von ihnen haben wir oben bei der Kritik unseres Registriersystems erwähnt: bei Verengerung des offenen Endes einer einseitig geschlossenen Röhre erleidet der Eigenton eine Vertiefung. Bei unseren Schlauchmodellen kommt diese Komplikation nicht in Betracht (wohl beim Registriersystem, s. oben!).

Auch der Härtegrad der Röhrenwand ist von Einfluß auf die Tonhöhe. Die oben genannte Formel gilt für unnachgiebige starre Wände; bei den verhältnismäßig weich gepolsterten Wänden der Schläuche (und ebenso des Bronchialsystems) war eine nicht berechenbare Vertiefung der Eigentöne zu erwarten.

Weitaus die größten Komplikationen müssen in unseren Röhren und Röhrensystemen aber entstehen mit zunehmender Enge. Zur äußeren Reibung, welche die Bewegung der der Wand zunächst liegenden Luftteilchen hemmt, tritt hier die innere, welche die langsamer bewegten auf ihre Nachbarn ausüben, deren Be-

wegung eine schnellere ist. Infolgedessen wird in der Formel für n die Fortpflanzungsgeschwindigkeit c um so kleiner je enger die Röhren werden und zugleich damit wird auch die Eigenschwingungszahl n herabgesetzt. Diese Behinderung der Luftbewegung kann wenigstens bei genügender Rohrlänge bis zur völligen Aufhebung der Leitung führen; wir haben oben aus der Literatur Beispiele dafür genannt (1, 6).

Die Formel $n = \frac{c}{2l}$ gilt schließlich überhaupt nur, wenn es sich wirklich um „Röhren" handelt, d. h. wenn eine Dimension alle anderen erheblich überragt. Wird aber bei zunehmender Verkürzung der Röhre das Verhältnis von Länge: Lumen immer kleiner, so ist für die resultierende Eigenschwingungszahl nicht mehr die Länge allein maßgebend; die akustischen Verhältnisse können hier nur mehr in wenigen besonders gelagerten Fällen völlig übersehen werden; einheitlich ist aber in allen Fällen eine relative Vertiefung des Eigentons.

Aus dieser Reihe von Einschränkungen erhellt, daß es ganz unmöglich ist, mit Hilfe theoretischer Erwägung die Eigentöne von den Bronchien ähnlichen Röhren bzw. Schläuchen nur einigermaßen richtig zu bestimmen, so daß nur die graphische Registrierung die Entscheidung bringen kann.

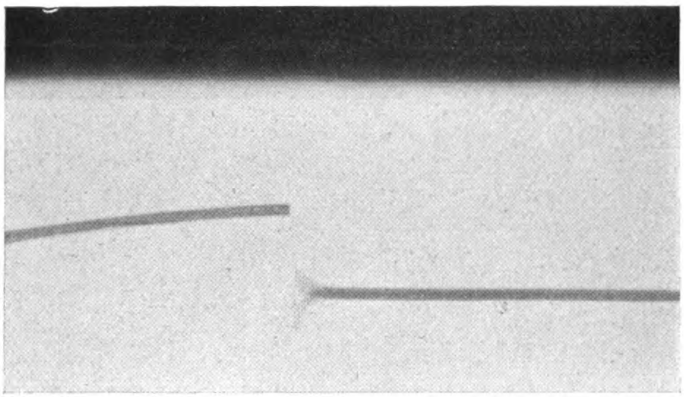
Unsere Versuche erstreckten sich auf Kautschukschläuche von 7—1 mm Lumen; diese waren mittelweich, ihre Konsistenz ließ sich weitgehend mit der der Bronchialwand vergleichen. Sofern bei der Registrierung 2 Frequenzen sich fanden, bezeichnen wir die tiefere Grund- bzw. Hauptschwingungszahl mit $n_h$, die höhere als Oberschwingungszahl mit $n_o$.

Kurve 1.

1. Kautschukschlauch Lumen 7 mm, Wandstärke 1 mm:

Kurve 1. Länge 6 cm: $n_h = 1000$ Schw./Sek. $n_o = 2560$ Schw./Sek.
„ 2. „ 4 „ $n_h = 1300$ „ $n_o = 2200$ „
„ 3. „ 2 „ $n = 2200$ „

Röhren solchen Lumens sind offenbar innerhalb weiter Grenzen bzw. Längendimensionen imstande Schwingungen zu erzeugen, die dem Bereich der für das Bronchialatmen in Betracht kommenden tieferen wie höheren Tonlagen angehören.



Kurve 3.

2. Kautschukschlauch Lumen 4 mm, Wandstärke $^1/_2$ mm:

Kurve 4. Länge 6 cm: $n = 300$ Schw./Sek.
„ 5. „ 3 „ $n = 1430$ „
„ 6. „ 2 „ $n = 1892$ „

Bei diesem Lumen ergaben demnach Schläuche von 6 cm Länge nie eine Schwingungszahl, die als für sie charakteristisch hätte angesehen werden können. Die Frequenz $n =$ ca. 300 in Kurve 4 wiederholte sich uns bei den verschiedensten Schlauchlängen und Sorten, sie war offenbar das Produkt des bei der Beschreibung unserer Versuchsanordnung erwähnten, nicht immer zu vermeidenden „schädlichen Kapselraums", mit der Schlaucheigenschwingungszahl selbst hatte sie nichts zu tun.

Erst von 3 cm Länge ab ist die durch Reibung bedingte Dämpfung so weit verringert, daß periodische Schwingungen ($n = 1430$) zustande kommen und zwar ist hier die Periodizität schon so deutlich, daß wir annehmen können, daß auch etwas längere Schläuche (mit daher etwas tieferem Eigenton) noch periodischer Schwingungen

fähig sein können. Schläuche von ca. 4 cm Länge und 4 mm Lumen wären also imstande, Töne zu erzeugen, die sehr genau im Tonbereich der spezifischen Obertöne des Bronchialatmens liegen.

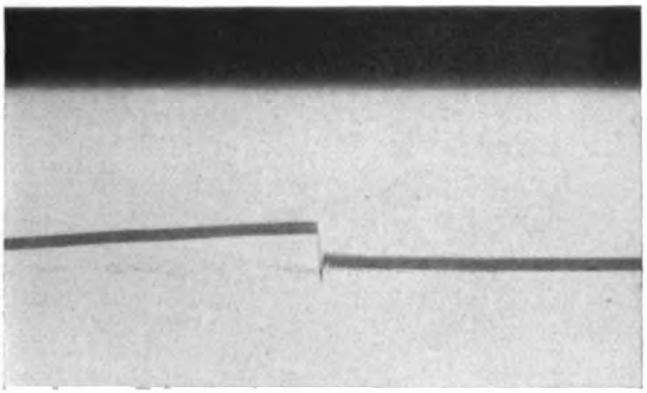
Bei Schläuchen von 3 mm Lumen sind die Verhältnisse schon erheblich weniger eindeutig:

3. Kautschukschlauch Lumen 3 mm, Wandstärke 0,3 mm:

Kurve 7. Länge 6 cm ergab keine Eigenschwingung (bzw. wiederum Eigenschwingung des schädlichen Raumes).

„ 8. „ 4 „ $n = 1540$ Schw./Sek.

„ 9. „ 3 „ $n = 1750$ „



Kurve 5.

Hier ergaben sich offenbar Schwingungszahlen, die schon wesentlich höher liegen, als die typischen und höchsten Obertöne des Bronchialatmens.

4. Kautschukschlauch Lumen 1 mm, Wandstärke 0,5 mm:

Kurve 10. Länge 6 cm: $n = 275$ Schw./Sek.

„ 11. „ 4 „ $n = 275$ „

„ 12. „ 3,5 „ $n_h = 282$ „

„ 13. „ 3 „ $n_h = 1600$ „ $n_o = 2200$ Schw./Sek.

„ 14. „ 2 „ $n_h = 1700$ „ $n_o = 2300$ „

Es war also weder bei 6 noch 4 cm Länge irgendeine auf den Schlauch zu beziehende Eigenschwingung zu bemerken. Wir bekamen in beiden Fällen nur ganz tiefe Schwingungen von beide Male der gleichen Tonlage von ca. 275 Schw./Sek., die offenbar auf den Rest eines schädlichen Raums zwischen Schlauch und Glimmer-

platte zu beziehen waren. Auch ein Schlauch von 3,5 cm Länge ergab lediglich eine fast gleiche Schwingungszahl (n=282 Schw./Sek.) von augenscheinlich gleicher Herkunft. Erst bei 3 cm Länge erhielten wir eine hohe Schwingungszahl von 1600 Schw./Sek. und bei 2 cm Länge eine Schwingungszahl von 1700 Schw./Sek., also viel höher als die bekannten Obertöne des Bronchialatmens.

Über ganz weite Schläuche sagen unsere Versuche nichts aus; es ist aber nicht zu bezweifeln, daß auch in ihnen als Obertöne Frequenzen von der Höhe der 3 gestrichenen Oktave auftreten können. Die Möglichkeit einer Mitwirkung solcher Obertöne bei der Genese des Bronchialatmens ist zuzugeben, ja wahrscheinlich. Für das vorliegende Problem war diese Möglichkeit jedoch von untergeordneter Bedeutung, uns interessierte vor allem, bis zu welcher geringsten Weite Schläuche imstande sind, Eigenschwingungen zu erzeugen, die im Bereich der den Charakter des Bronchialatmens ausmachenden Obertöne liegen. Tatsächlich waren auch noch die kleinsten im Handel erhältlichen Schläuche bis herab zu 1 mm Lumen zu derartigen Eigenschwingungen befähigt, jedoch erst bei einer Länge bzw. Kürze von 3 cm, und dabei ergaben sich Frequenzen weit höher als die Teiltöne des Bronchialatmens. Erst bei 3—4 mm weiten Schläuchen kommen Eigenschwingungszahlen zustande, die im Bereich der beim pathologischen Bronchialatmen festzustellenden Obertöne liegen, engere Schläuche geben, wenn überhaupt welche, dann immer weitaus höhere Eigenschwingungszahlen bzw. Eigentöne.

### 2. Versuche am Respirationstraktus.

Der Unübersichtlichkeit der akustischen Verhältnisse des Bronchialsystems wegen unternahmen wir die vorhergehenden Untersuchungen an einfachen Schläuchen. Andererseits gewährten auf diese Weise an eindeutigen Röhrensystemen gewonnene Erfahrungen nur sehr begrenzte Einsichten in die bei viel komplizierteren Systemen sich abspielenden Vorgänge. Es war daher unumgänglich notwendig, am Respirationstraktus selbst die Eigenschwingungen festzustellen. Hierzu nahmen wir teils die Eigenschwingungen des Respirationstraktus des lebenden Menschen vom Mund aus auf, teils stellten wir unsere Untersuchungen am Respirationstraktus der Lunge menschlicher Leichen an.

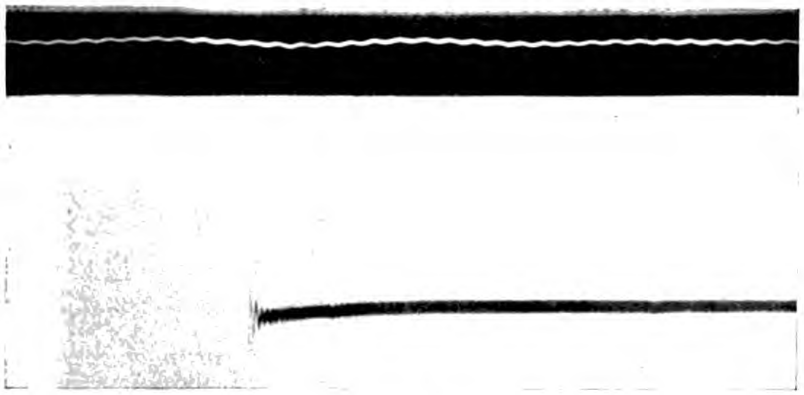
Als Registriersystem diente uns wieder die O. Frank'sche Glimmerkapsel eventuell mit den oben näher beschriebenen Modifikationen.

Zur Auslösung der Eigenschwingung des Respirationstraktus

des Lebenden (einschließl. Nasenrachenraum) bekam die Versuchsperson die ca. 1 cm lange und 1 cm weite Hauptröhre eines gabelförmigen Y-Rohres in den Mund; die eine Gabelröhre paßte in bezug auf Weite und Länge genau in den verkürzten Tubus der O. Frank'schen Glimmerkapsel. Die andere Gabelröhre von ca. 1 cm Länge und 1 cm lichter Weite war an ihrem freien Ende mit einer Kondommembran bespannt. Bei der Inspiration entstand eine Luftverdünnung im Respirationstraktus und im Y-Rohr; wurde nun mit Hilfe der oben geschilderten Vorrichtung die Kondommembran durchgebrannt, so wurde infolge des Luftausgleichs zwischen Außen- und Innenluft eine Eigenschwingung im Mund und übrigen Respirationstraktus ausgelöst, die sich auf die Glimmerkapsel übertrug.

Die Hauptschwingungszahlen des mit dieser Methode untersuchten Respirationstraktus des Lebenden schwankten zwischen 400 und 600 Schw./Sek.; daneben zeigten sich teilweise hohe Obertöne von 1200—1500 Schw./Sek. (Kurve 15—18). Die Eigenschwingungszahlen waren hier offenbar sehr wenig konstant und in hohem Maße abhängig von der individuellen Form und momentanen Stellung der Mundhöhle und deren Nebenräume. Respiratorischer Traktus vom Mund aus registriert im Inspirium:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Kurve | 15. | I. | P. Mü. | n = 400 | Schw./Sek. |
| „ | 15. | II. | a) H. Mü. | n = 400 | „ |
| | | | b) „ | n = 540 | „ |
| „ | 16. | | J. P. | n = 420 | „ |
| „ | 17. | | a) P. Ma. | n = 440 | „ |
| | | | b) „ | n = 550 | „ |
| „ | 18. | | L. K. | n = 580 | „ |



Kurve 16.

Bei den Versuchen an den exenterierten Lungen machte sich wiederum hie und da der „schädliche Kapselhohlraum“ (vgl. Fig. 1) bemerkbar; wir brachten daher unser System ebenso wie bei den Schlauchversuchen so nahe wie möglich an die Glimmerplatte heran, um die Eigenschwingung dieses Hohlraums auszuschalten. Bronchus und Registrierkapsel waren durch ein 2—3 cm langes gläsernes T-Rohr verbunden; dessen Kaliber entsprach dem Lumen des jeweils zu prüfenden Bronchus. Die freie Öffnung des seitlichen ca. 1—2 cm langen Astes des T-Rohres wurde mit einer Kondommembran bespannt, die zur Erzielung der die Eigenschwingung auslösenden Pulsion wiederum mittels der oben beschriebenen Methode durchgebrannt wurde. Diese Eigenschwingungsauslösung konnte naturgemäß nur angewandt werden, solange sich bei Verfolgung der Bronchialverzweigungen eine Verletzung des umgebenden Lungengewebes und so eine Kommunikation mit der Außenluft vermeiden ließ. Bei einem Bronchiallumen unter 3 mm war das auch bei sorgfältigster Präparation nicht mehr möglich. Wir suchten daher bei so engen Bronchen das System abzudichten, indem wir die Lungen in Gips oder Wasserglas betteten. Aber die damit angestellten Versuche verliefen ergebnislos, so daß für uns die Untersuchung so kleiner Bronchen nicht durchführbar war. Wir mußten uns mit der Prüfung der Bronchen von 3 mm Lumen und darüber begnügen.

Auf die Feststellung der Länge der geprüften Bronchialsysteme von Fall zu Fall verzichteten wir. Es ist ganz unmöglich zu sagen, wie weit hier das einzelne akustische System reicht.

An exenterierten Lungen von der Trachea gegen die peripheren Bronchen fortschreitend untersuchten wir die einzelnen Größenordnungen und erhielten Kurven, die im nachfolgenden mit den zugehörigen Schwingungszahlen und den entsprechenden Tonlagen zusammengestellt sind:

Kurve 19. Trachealsystem unterhalb des Larynx abgeschnitten: $n = 790$ Schw./Sek. $= g^2$

„ 20. Bronchialsystem eines Hauptbronch. von 10 mm Lumen: $n = 1056$ Schw./Sek. $= c^3$

„ 21. „ eines Bronchus von 8 mm Lumen (2. Ordng.): $n = 1060$ Schw./Sek. $= c^3$

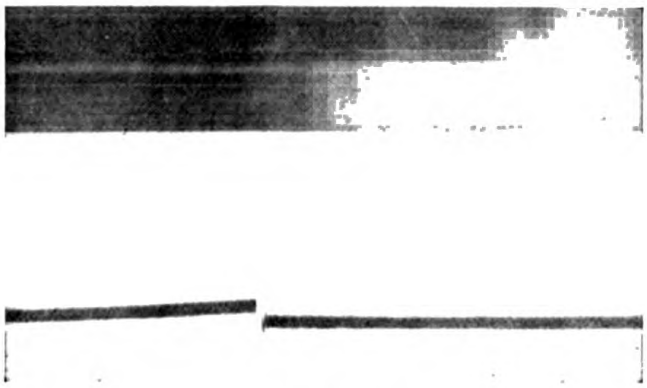
„ 22. „ eines Bronchus von 7 mm Lumen (2. Ordng.): $n = 1072$ Schw./Sek. $= cis^3$

„ 23. „ eines Bronchus von $5\,^1/_2$ mm Lumen (3. Ordng.): $n = 1155$ Schw./Sek. $= d^3$

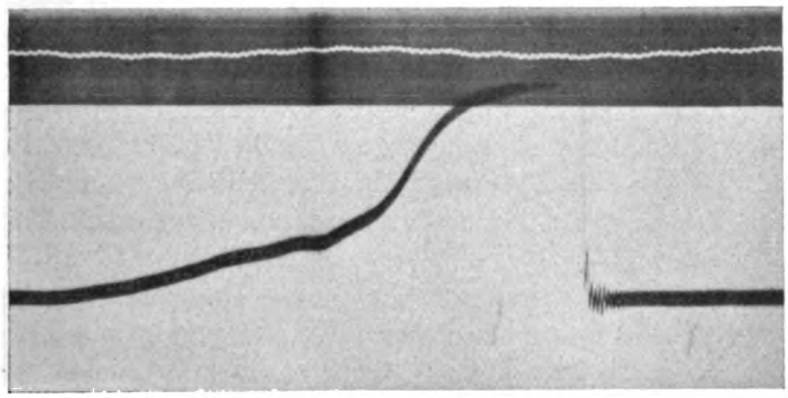
„ 24. „ eines Bronchus von 4 mm Lumen (4. Ordng.): $n = 1283$ Schw./Sek. $= dis^3$

„ 25. „ eines Bronchus von 3 mm Lumen (5. Ordng.): $n = 1760$ Schw./Sek. $= a^3$

Die Trachea weist demnach eine verhältnismäßig tiefe Schwingung von 760 Schw./Sek. auf. Die Eigenschwingungszahl der ganzen Trachea + Nasenrachenraum liegt nach den vorhergehenden Untersuchungen noch tiefer; die Grundtöne dieser größten Räume des Respirationstraktus dürften vor allem für die tiefen Komponenten des Bronchialatmens verantwortlich zu machen sein (1).



Kurve 19.



Kurve 21.

Dagegen zeigen Bronchen von 10—5 $^1/_2$ mm Lumen (also ungefähr 1.—3. Ordnung) in stetiger Progredienz Schwingungszahlen, die den gesamten Spielraum der hohen Teiltöne des pathologischen Bronchialatmens ausfüllen. Bronchien dieses Lumens kommen damit als Entstehungsort des Bronchialatmens in Betracht. Schon bei einer Weite von 4 mm erhalten wir hiergegen eine Schwingungszahl, die über die Tonlage der typischen Obertöne des Bron-

chialatmens hinausragt. Und gar Bronchien von 3 mm Lumen mit Grundfrequenz n = 1760 Schw./Sek., die fast die Oktave der Bronchialatmen-Obertöne darstellt, kommen für die Entstehung desselben offenbar nicht mehr in Betracht.

## Zusammenfassung.

Die Versuche am Modell und an der Lunge selbst führten zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen. Röhren bzw. Bronchien von kleinerem Lumen als 5 mm ergeben entweder überhaupt keine Eigenschwingungen mehr, oder wenn periodische Eigenschwingungen in ihnen entstehen, so ist deren Frequenz so hoch, daß sie als Ursache dessen, was wir als charakteristisches Bronchialatmen wahrnehmen, nicht mehr in Betracht kommen. Andererseits ergeben die großen Hohlräume des Respirationstraktus verhältnismäßig tiefe Eigentöne, die zu den charakteristischen hohen Tönen des Bronchialatmens nichts beitragen können, wohl aber zu den tiefen Bestandteilen dieses Atemgeräusches. Als Entstehungsort des Bronchialatmens sind die größeren Bronchen bis herab zu 4 mm Lumen anzusehen. Diese Bronchen sind noch in ihrer ganzen Zirkumferenz von Knorpelplatten umgeben, ihre Wände können daher bei Infiltration keine Festigkeitszunahme erfahren, die Genese des Bronchialatmens ist unabhängig von dem Zustand des umgebenden Lungengewebes. Dieses Resultat unserer Versuche ist ein neuer Beweis gegen die Theorien, die das Bronchialatmen als etwas den konsolidierten Lungengewebe Typisches ansehen und glauben, daß erst durch Resonanz in den kleinsten wandfester gewordenen Bronchen die für das Bronchialatmen charakteristischen Töne gebildet würden.

Von seinem Entstehungsort kann das Bronchialatmen sicher noch eine Strecke weit ohne größere Entstellung in den kleineren Bronchen fortgeleitet werden. Aber je enger die Bronchen werden, um so mehr werden in ihnen die hohen charakteristischen Teiltöne ausgelöscht. Von Röhren von 1 mm Lumen wissen wir (1, 5), daß sie für Schalleitung überhaupt kaum mehr in Betracht kommen. Aber auch noch bei Röhren von 3 mm Lumen sind die Dämpfungen außerordentlich groß; trotz der in unseren Schlauchversuchen angewandten starken Pulsionen kamen hier bei der kleinen Länge von 4 cm nur ganz minimale Amplituden zur Erscheinung. Dazu gerechnet die übrigen Schwierigkeiten, die der Schalleitung in einem so komplizierten System erwachsen, können wir an eine korrekte Leitung des Bronchialatmens in Bronchen von 2 und 3 mm

Lumen nur für ganz kurze Strecken glauben. Hier werden dann R. Geigel's (4) „Übergangsstellen" liegen, wo die Luftschwingungen des Bronchialsystems restlos auf das umgebende Lungengewebe übertragen sind. Bis zu diesen Übergangsstellen muß die Brücke des gut schalleitenden, d. h. des infiltrierten Lungengewebes reichen, damit das auskultierende Ohr Bronchialatmen wahrnimmt.

Wir haben an Gefrierschnitten des anatomischen Institutes der Universität München durch Messungen festgestellt, wie weit die kleinsten der darnach für das Bronchialatmen bzw. seine Leitung noch in Betracht kommenden Bronchien, die von 2—3 mm Durchmesser, von der Peripherie der Lungen bzw. von der Innenfläche der Brustwand entfernt sind. Diese Entfernungen sind selbstverständlich recht verschieden, je nach der individuellen Körpergröße; auch wechseln sie mit den verschiedenen Regionen der Brustwand. Bei mittelgroßen Personen fand ich sie in den oberen vorderen und hinteren Gegenden kaum jemals kleiner als 3 cm, meist erreichen sie 4 cm. In den unteren und seitlichen Partien sind sie durchschnittlich größer, 3,5—5 cm. Nur an der Wirbelsäule reichen die Bronchien erheblich näher an die Peripherie der Lunge bzw. an die Grenze zwischen Lunge und Brustkorb; die Entfernungen waren hier in manchen Fällen nicht größer als 1—2 cm.

Bekanntlich genügt schon die Erhaltung (Zwischenschaltung) eines ganz seichten, noch lufthaltigen Lungenstreifens um das Hörbarwerden von Bronchialatmen zu verhindern. So können wir annehmen, daß bei hörbarem Bronchialatmen bzw. bei Bronchophonie eine kontinuierliche Verdichtung des Lungengewebes von der Peripherie ca. 3—5 cm tief (je nach Körpergröße und Brustgegend) hiluswärts in die Tiefe der Lunge sich erstreckt. Nur bei Verdichtungen in der Nähe der Wirbelsäule dürften schon viel seichtere Infiltrationen (von 1—2 cm Tiefe) genügen, um dem Bronchialatmen eine feste leitungsfähige Brücke zur Körperoberfläche im Interkapularraum zu bauen. Dies stimmt ja auch mit den klinischen Erfahrungen überein.

Von einer Veröffentlichung sämtlicher Kurven mußte der hohen Reproduktionskosten wegen Abstand genommen werden.

## Literatur.

1. Martini, P., Die Schallübertragung des Stethoskops. Zeitschr. f. Biol. Bd. 71, 1920. Studien über Perkussion und Auskultation. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 139, 1922. — 2. Müller, Fr., Zur physikal. Diagnostik. Verhandl.

d. Deutschen Kongr. für innere Med. 1911. Diagnostik der Lungenkrankheiten. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1921, Nr. 14. — 3. Laennec, Th. H., Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur 1819. — Barth et Roger, Traité practique d'auscultation au exposé méthodique des diverses applications de ce mode d'examen à l'état physiologique et morbide de l'économie. Paris 1841. Traité practique d'auscultation, suivi d'un précis de percussion. Paris 1870. — Williams, Ch., Rational exposition of the physikal signs of the deseases of the lungs and pleura; illustrating their pathology and facilitating their diagnosis. 1828. — Edens, E., Lehrbuch der Perkussion. Berlin 1920. — 4. Geigel, R., Leitfaden der diagnostischen Akustik, 1908. — Geigel, A., Notizen zur physikalischen Akustik. Beiträge zur physikalischen Diagnostik. — 6. Schultze, T. A., Über die Schallgeschwindigkeit in sehr engen Röhren. Drudes Annalen 1904. — 7. Frank, O., Prinzipien der Schallregistrierung. Zeitschr. f. Biologie Bd. 53 u. 54. Zur Lehre von den erzwungenen Schwingungen. Zeitschr. f. Biologie Bd. 56. Anwendung des Prinzips der gekoppelten Schwingungen auf einige physikal. Probleme. Sitzungsber. der math. physik. Kl. der Kgl. Bayr. Akad. d. W. München 1915 u. 1918. — Ders. u. Broemser, Ein neues Verfahren zur Registrierung von Schallphänomenen. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morph. und Physiol. in München 1913. — 8. Helmholtz, Luftschwingungen in Röhren mit offenem Ende. Crelles Journ. f. reine und angew. Math. 1859. — 9. Edens, E., Lehrbuch der Perkussion. — Skoda, J., Abhandlungen über Perk. u. Auskult. Wien 1842.

# Kleinere Mitteilung.

## Projektionsbilder.

Das Kaiserin Friedrich-Haus, Berlin NW 6, Luisenplatz 2—4, macht darauf aufmerksam, daß es bereit ist, aus seiner großen Sammlung von Diapositiven, die alle Zweige der wissenschaftlichen und volkstümlichen Medizin umfaßt, Duplikate anzufertigen. Besonders zweckmäßig erscheinen die nach Moulagen angefertigten Glasbilder. Die Sammlung des Kaiserin Friedrich-Hauses dürfte hinsichtlich Reichhaltigkeit und Umfang ohne ihresgleichen dastehen, so daß wohl jedem Wunsche nach Projektionsmaterial Genüge getan werden kann.

# Besprechungen.

## 1.

Hermann, Hoffmann, Vererbung und Seelenleben. Einführung in die psychiatrische Konstitutions- und Vererbungslehre. Mit 104 Abb. u. 2 Tabellen. Berlin, J. Springer 1922. [V u. 258 S.] Pr. 195 M.

Nach Ansicht des Verf. ist in der Vererbungspathologie das Ziel der weiteren Entwicklung zunächst darin zu erblicken, daß jede einzelne medizinische Disziplin sich mit dem Vererbungsproblem auf ihrem speziellen Gebiet gründlich befaßt. Diese Ansicht sowie die Tatsache, daß gerade in der Psychiatrie das Forschungsmaterial mehr und mehr angewachsen ist, veranlaßten den Verf. in dem vorliegenden Buch eine zusammenfassende Darstellung der psychiatrischen Vererbungslehre zu geben. Er beginnt mit einer Darlegung der allgemeinen Grundlagen der Vererbungswissenschaft und ihrer Anwendbarkeit auf menschliche Verhältnisse, schildert sodann die psychische Konstitution und die nervöse Entartung, geht auf die Tatsachen ein, die bisher über die Erblichkeit der einzelnen Psychosen bekannt sind, und schließt mit einer kurzen Betrachtung über die praktischen Ziele der Erblichkeitsforschung.

Das Buch des durch seine erbpathologischen Arbeiten schon wohlbekannten Verf. ist eine brauchbare Einführung in das von ihm behandelte Gebiet und kann den Psychiatern nur empfohlen werden. Doch möchte Ref. auf eine Reihe von Einzelheiten hinweisen, mit denen er nicht einverstanden ist; vielleicht kann der eine oder der andere dieser Hinweise dem Verf. willkommene Anregungen liefern für die Bearbeitung der zweiten Auflage seines Werkes.

Von vornherein fällt auf, daß der Verf. trotz der gebotenen Kürze auch die komplizierteren Erblichkeitserscheinungen (Koppelung, Crossing-over, Non-disjunction) in seine Darstellung aufgenommen hat. Mit solchen komplizierten Phänomenen läßt sich aber bislang in der menschlichen Vererbungslehre gar nichts anfangen. Das gleiche gilt für die Theorie der Faktorenquantität; es erscheint sehr gewagt, eine solche Hypothese für menschliche Verhältnisse auswerten zu wollen, wie es der Verf. an mehreren Stellen tut.

Bei der Besprechung des Erbgangs der einzelnen Leiden läßt sich Verf. oft allzusehr in die Erörterung genealogischer Einzelfälle ein, die für die Vererbungspathologie der betreffenden Krankheiten meist gar nichts besagen. Durch Verzicht auf die ausführliche Besprechung solcher

Fälle könnte sehr viel Raum gespart werden, ohne daß von dem sachlich Wesentlichen etwas fortbleiben müßte.

Entbehrlich wäre wohl auch die Darstellung des quantitativen Normbegriffs. Dieser ist nämlich keineswegs „wissenschaftlich exakt", da seine Grenzen völlig willkürlich sind. — Ein paar kleine Irrtümer sind dem Verf. bei der Besprechung der Geschlechtsabhängigkeit von Krankheiten untergelaufen. Abb. 21 ist durchaus kein „klassisches Beispiel" für rezessive Vererbung, es scheint sich vielmehr um rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang zu handeln. Ebenso liegt in Abb. 31 rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung vor, nicht aber rezessive und auch nicht geschlechtsbegrenzte; diese Abb. ist daher auch kein Spiegelbild von Abb. 30, denn hier werden Behaftete von Behafteten erzeugt, während in Abb. 30 gesunde Konduktoren eingeschaltet sind. — Als psychiatrischer Laie möchte Ref. noch die Frage aufwerfen, warum neben der „epileptoiden Konstitution" nicht auch die hysterische eine Darstellung gefunden hat.

Im Schlußkapitel findet sich ein Gedankengang, der zu lebhaftem Widerspruch herausfordert. Nach Verf. darf man „unbedenklich die Anschauung vertreten, daß schwer endogen belastete Individuen . . . nur in Familien mit gesunder, stabiler psychischer Veranlagung einheiraten sollten". Von dem individualistischen Standpunkt des Arztes, der nur den Kranken berät, ist diese Auffassung allerdings zu verstehen; für die gesunde Familie bedeutet aber eine solche ungleiche Heirat stets eine schwere Gefahr, ja eine schwere Schädigung ihres lebendigen Erbes; von dem Gesichtspunkt der Allgemeinheit und von dem der Rasse aus betrachtet müßten solche Ehen daher geradezu verhindert werden. Der Erhaltung der Rasse kann es nicht dienen, wenn gesunde Erbstämme mit krankhaften durchseucht werden! Es erschiene dem Ref. daher erwünscht, wenn der Konflikt zwischen der individualistischen Auffassung des Arztes und der überindividualistischen, organischen Auffassung des Erbhygienikers an dieser Stelle nicht verschwiegen würde.

Dem inhaltsreichen Buche ist ein ausführliches Literaturverzeichnis beigegeben, das alle für den Psychiater wichtigen Schriften in übersichtlicher Anordnung enthält. (Siemens, München.)

2.

Dr. Herbert Aßmann, Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. 2. umgearbeitete, verstärkte Auflage mit 711 Textabbildungen und 20 Tafeln. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1922.

Es ist eine erfreuliche Aufgabe die Tatsache festzustellen, daß ein Buch innerhalb kurzer Zeit neuaufgelegt werden mußte, welches sich die berechtigte Anerkennung aller Kreise erworben hat. Aßmann's Werk gereicht dem deutschen Namen zur Ehre und es erbringt in jedem Kapitel den Nachweis, daß das Mutterland der Röntgenstrahlenkunde seine führende Stellung auf diesem Gebiete behalten hat. Der Vorzug, welchen das Aßmann'sche Buch vor zahlreichen anderen Werken über

denselben Gegenstand besitzt beruht darin, daß es nicht ausschließlich von dem Gesichtskreis des Röntgenlaboratoriums ausgeht, sondern von demjenigen der inneren Medizin. Es ist der erfahrene Arzt und weniger der Spezialist für Röntgentechnik, der in diesem Buche zum Worte kommt und deshalb wird es auch vielleicht nicht restlos den Beifall derjenigen finden, welche die Röntgenstrahlenkunde zu einem Sonderfach der Medizin ausgestalten wollen. Als besondere Vorzüge des Buches müssen hervorgehoben werden, daß die Anatomie und Physiologie der einzelnen Organe mit großer Gründlichkeit erörtert werden und daß eine wohltuende und äußerst sachliche Kritik vor allen Ueberschätzungen der Röntgenbilder warnt. Dies gilt insbesondere von den Kapiteln über die Herzkrankheiten und über die Tuberkulose. Für künftige Neuauflagen, welche diesem Werke sicher beschieden sein werden, darf der Wunsch ausgesprochen werden, daß auch die Gelenkkrankheiten eine ausführlichere Berücksichtigung finden. Das Werk Aßmann's kann dem Kliniker und Arzt auf das wärmste empfohlen werden. Die Ausstattung des Buches mit Abbildungen ist hervorragend gut.

(Friedrich Müller, München.)

---

3.

Grote, L. R. Grundlagen ärztlicher Betrachtung. Berlin, Springer 1921.

Zwei Mädchen, Geschwister im Alter von 11 und 13 Jahren, erkranken im Abstand von wenigen Tagen an einer Endokarditis, beide bekommen eine rechtsseitige Hemiplegie, beide gehen zugrunde, autoptisch gleicht der Befund am Herzen, der Befund von Embolien im Gehirn bei dem einen Fall demjenigen beim anderen bis in alle Einzelheiten hinein.

Das ist eine seltene Beobachtung aus unserer Klinik im Jahre 1922 — eine Ausnahme, ein „Zufall". Aber gerade darin, daß wir nur eine Zufälligkeit in solchen Einzelfällen bisher sehen, zeigt sich, wie wenig wir wissen über den Begriff der Krankheit, über Krankheitsentstehung und Kausalität, die klinische Bedeutung des Konstitutionsbegriffes, Pathogenese und Vererbung, — die ganze Materie, welche Grote in 4 Kapiteln abhandelt, wozu noch ein 5., Grundsätze der Therapie, kommt. Bei solchen begrifflichen Überlegungen gelangt man leicht in Untiefen, wo manch einer nur den Schluß wird finden können: ich weiß, daß ich nichts weiß, während andere mit den genannten Begriffen wie mit bekannten Größen operieren. G. findet mit außerordentlich glücklicher Hand einen Mittelweg zwischen rein philosophisch spekulativer Überlegung und der Tatsachenwelt der Empirie — er findet „Grundlagen", auf denen er vorwärts schreiten und andere führen kann.

Man ist geneigt, unter Grundlagen etwas Objektives zu verstehen, aber Grote selbst nennt ja seine Überlegungen nicht „die" Grundlagen ärztlicher Betrachtung, sondern es sind Grundlagen, wie sie sich aus subjektiver Überlegung ergeben. Wie alles Subjektive, reizt manches zum Widerspruch, womit aber dem Buch keinerlei Abbruch getan sein

soll, es liegt vielmehr gerade in der subjektiven Färbung viel anregendes. — „Grundlagen" sind für Grote vor allem klare Begriffsbestimmungen und Fragestellungen. Vieles ist sehr einleuchtend, manches besonders geistreich. Weniger befriedigend ist der Versuch, für Normalität und Kranksein nur das Individuum selbst als Vergleichsobjekt heranzuziehen.

Grote's Betrachtungen gipfeln in einem Kapitel über Therapie, und da ist es ja nun leider unvermeidlich, daß bei tiefergehender Überlegung sich nicht Grundlagen ergeben, sondern nur immer stärker die Schwierigkeiten wachsen. Vielleicht wird das am klarsten aus Grote's eigenem Satz: „daher gibt es so viele therapeutische Erfolge und Mißerfolge, als es Konstitutionen gibt." (E. Schott, Köln.)

---

4.

A. Laqueur, Die Praxis der physikalischen Therapie. 2. verbesserte und erweiterte Auflage der „Praxis der Hydrotherapie". Verlag von Julius Springer, Berlin 1922.

Das Buch bietet in der neuen Form eine Übersicht über die gesamten physikalischen Heilmethoden mit Ausnahme der Elektro- und Röntgentherapie. Sein Inhalt ist, wie der Titel verspricht, hauptsächlich auf die Bedürfnisse der Praxis zugeschnitten, die vielgestaltigen Fragen nach Art und Wesen der Wirksamkeit physikalischer Maßnahmen werden zumeist nur gestreift. Entsprechend der Zeitrichtung sind die mittelbaren Behandlungsweisen mit Elektrizität (Diathermie, Höhensonne) verhältnismäßig breit dargestellt. Das Buch ist als Führer für Studierende wie als Nachschlagewerk für Ärzte zu empfehlen. (E. Schott, Köln.)

---

5.

Joseph Kowarschik, Die Diathermie, 3. vollständig umgearbeitete Auflage. Verlag von Julius Springer, Berlin 1921.

Die Physik der Diathermie, ihre physiologischen Wirkungen, eine Anleitung zur Kenntnis der Apparatur und ihrer Verwendung mit zahlreichen praktischen Winken und guten Bildern, kurzum alles, was als Vorbedingung und Grundlage für eine erfolgreiche Anwendung der Behandlungsmethode erforderlich ist, findet in dem Buche eine sehr klare, nicht zu breite und doch hinreichend eingehende Darstellung. Anzeigen und Gegenanzeigen, wie sie sich im Laufe der 15 Jahre herausgebildet haben, während deren man Diathermie anwendet, sind verflochten mit eigenen Erfahrungen und Ansichten des Verf.

Die Frage, ob nicht über die Wärmewirkung hinaus der Diathermie eine spezifische Wirkung zukommt, wird erneut aufgeworfen, harrt aber nach wie vor der Beantwortung. (E. Schott, Köln.)

---

6.

Georg Honigmann, Das Problem der ärztlichen Kunst. Verlag Töpelmann, Gießen 1922.

H. versucht begriffliche Klarheit darüber aufzustellen, in welchem Verhältnis im ärztlichen Handeln Intuition und Intellekt zueinander stehen, wieweit ärztliche Kunst als eingeborene Individualeigenschaft eine Rolle spielt gegenüber der gedanklich präzisierbaren und auf andere Erkenntnisse sich stützenden medizinischen Wissenschaft. Fragen der Wertung und der Bewertbarkeit der beiden in jedem Arzt vorhandenen Begabungen werden aufgeworfen und finden ihre Beantwortung, soweit eine solche möglich ist.

Wer von Zeit zu Zeit den Versuch macht, sich über sein ärztlich-medizinisches Denken und Handeln Rechenschaft abzulegen, für den bedeutet das Lesen des vorliegenden Heftes eine genußvolle Stunde. Es regt jeden einzelnen dazu an, sich die Frage nach den Unterlagen für sein eigenes Handeln vorzulegen. Die Mehrzahl der Leser dieses Archivs für ihren Teil wird zur Antwort gelangen, daß für sie richtunggebend nur das Streben sein kann, intuitives Können Schritt für Schritt zu ersetzen durch ein Handeln, das auf die Wurzeln des Wissens oder der Erkenntnis so weit zurückgreift wie die „exakten" Naturwissenschaften, — auch wenn man davon überzeugt ist, daß in dem Mosaik aus Ahnen und Wissen, aus dem unser Können sich zusammensetzt, nur ganz selten einmal ein Stein seiner bunten Farbe entkleidet wird und wenn man das Bedauern darüber nicht unterdrücken kann, daß vielleicht gerade solche Steine verblassen, mit deren farbigem Anstrich unsere Phantasie sich am liebsten beschäftigt. Bis aber intuitives ärztliches Handeln einmal ausgeschaltet ist und an Stelle des Mosaiks eine Fläche mathematisch sicheren Wissens ersteht, bis dahin ist es ja auch einstweilen noch weit.

(E. Schott, Köln.)

---

7.

Ottfried Müller (Tübingen), Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Ferd. Enke, Stuttgart 1922.

In einem prächtig ausgestatteten Werke (187 farbige Abbildungen) stellt Müller mit seinen Schülern Weiß, Nickau und Parrisius die Ergebnisse der über ein Jahrzehnt sich erstreckenden zielbewußten Kapillarstudien der Tübinger Klinik dar. Das Ziel war, eine normale und pathologische Anatomie der Kapillaren zu schaffen, eine Anatomie am Lebenden, die daher alsbald auch zu physiologischen und pathologisch-physiologischen Fragestellungen führen mußte. Soweit Bilder überhaupt ein lebendiges Geschehen vorführen können, ist dies in dem vorliegenden Atlas durch eine meisterhafte Wiedergabe verschiedener Bewegungsphasen der Kapillaren neben- und nacheinander erreicht. Dem Beschauer prägt sich so alsbald die wichtige und in dem geschilderten Ausmaße überraschende Tatsache ein, daß die Kapillaren ein eigenes vom übrigen

Kreislaufgeschehen weitgehend unabhängiges motorisches Leben führen, in dem es einen bunten Wechsel von Kontraktionen und Dilatationen, Spasmen und peristaltischen Bewegungen gibt. Angesichts diesen potentiellen Bewegungsreichtums drängt sich der Gedanke an das viel diskutierte „periphere Herz" ohne weiteres auf. Kann man doch auch kapillaroskopisch in einzelnen Schlingen einen Wechsel von langsamer oder gar stärkender und von rascher Strömung beobachten, während dicht benachbarte Getäße sich daran nicht beteiligen. Aber gerade das vereinzelte, das nur mögliche aber durchaus nicht immer und überall in den Kapillaren realisierte Auftreten der genannten Bewegungserscheinungen, mahnt zu großer Zurückhaltung in der Auffassung der Kapillaren als für den Gesamtkreislauf wesentlich in Betracht kommender Hilfsmotoren. Die „klassische Hämodynamik" darf auch angesichts dieser neueren Kapillarbefunde als zu Recht bestehend erachtet werden, wenn auch den Eigenbewegungen der Haargefäße sicher eine bedeutungsvolle Rolle für die „separatistische" Blutversorgung in kleinen und kleinsten Bezirken zukommen dürfte.

Im Rahmen einer Besprechung ist es unmöglich, dem überreichen Inhalt des Müller'schen Werkes gerecht zu werden. Es gibt nach anatomischen und physiologischen Vorbemerkungen eine eingehende Darstellung der Methodik und der mit ihr festgestellten normalen Topographie der Kapillaren an der Körperoberfläche, eine Schilderung der normalen Strömungserscheinungen in denselben, eine Beschreibung der Kapillarveränderungen soweit sie konstitutionell bedingt erscheinen, ferner der Veränderungen, die bei Zirkulationsstörungen, bei Nervenkrankheiten, Nierenkrankheiten, Eklampsie, Infektionskrankheiten, Blutkrankheiten, Diabetes, bei physikalischen (Licht, Röntgenstrahlen, differente Temperaturen) und chemischen Einwirkungen sowie bei Hautkrankheiten gefunden wurden. Eine Darlegung der Ansätze zu einer Funktionsprüfung der Kapillaren bezüglich ihrer Permeabilität („Ödembereitschaft") bildet den Schluß.

Die klinische Auswertung der erhobenen Befunde stellt natürlich große Anforderungen an eine strenge Kritik. Der Autor versteht es eine solche mit seinem frischen Pfadfinder-Trieb zu vereinigen. Ich möchte besonders auf das anregend geschriebene Kapitel über die konstitutionell bedingten Kapillarveränderungen verweisen, in dem der bei der „vasoneurotischen Diathese" sich findende „spastisch-atonische Symptomenkomplex" und seine Beziehungen zu bestimmten Konstitutionsformen, zum asthenischen, athletischen und pyknotischen Typ besprochen werden. In dem fast überall bei der vasoneurotischen Diathese nachweisbaren Wechsel von konstriktorischen und dilatatorischen Vorgängen an den Kapillaren sieht M. den Ausdruck einer „Dysergie", die er mit einer ebensolchen auf dem Gebiet des vegetativen Nervensystems überhaupt und mit einer „Disharmonie" der gesamten psychophysischen Persönlichkeit in Parallele bringt. Wenn solche Analogismen vielleicht auch etwas abseits von dem sicheren Boden der Kapillaroskopie liegen, so kommt ihnen doch ohne Zweifel ein heuristischer Wert zu und es liegt ihnen die nicht unberechtigte Erwartung zugrunde, daß man mit der neuen Methode noch in ähnlicher Weise in das Dunkel vegetativ-

neurotischer Funktionsstörungen hineinzuleuchten lernen werde, als es mit der Ophthalmoskopie bei manchem cerebralen pathologischen Geschehen gelingt. Wichtig sind in dieser Hinsicht schon Tatsachen, wie die, daß bei scheinbar lokalen vasoneurotischen Störungen, wie der Raynaud'schen Krankheit, sich in Wirklichkeit weit ausgedehnte Kapillaranomalien nachweisen lassen, daß Kapillaraneurysmen zur Zeit der Menses größer werden u. a. m.

Die Möglichkeit der optischen Forschung auf einem Gebiet, das so unmittelbar dem vegetativen Nervensystem untersteht und durch dieses nahe Beziehungen zum endokrinen System und zur konstitutionellen Eigenart des Individuums unterhält, wirkt ungemein reizvoll und es ist zu erwarten, daß die Müller'sche Veröffentlichung in gesteigertem Maße eine Aufnahme kapillaroskopischer Untersuchungen auch von anderer Seite zur Folge haben wird. Die wissenschaftliche Medizin weiß ihm und seiner Schule Dank für das nach Inhalt und Form hervorragende Werk. (Moritz.)

---

8.

Karl Gramén, Untersuchungen über den Äthergehalt im Blut, Milch, Harn und Exspirationsluft bei chirurgischer Äthernarkose, sowie über Narkoseacidose. Stockholm 1922. Acta Chirurgia Scandinavica. Supplementum I. S. 1—146. Mit 15 Tafeln.

In einer erschöpfenden Arbeit mit 5 Abbildungen, 50 Tabellen und 15 Tafeln unter Verwendung 102 Literaturquellen behandelt K. Gramén obiges Thema. Der erste Teil der Abhandlung enthält die Untersuchung über den Äthergehalt im Blut, Milch, Harn und Exspirationsluft bei chirurgischer Äthernarkose. Der zweite Teil ist der Narkoseacidose gewidmet. In der Einleitung gibt G. ein Referat über die bis 1921 erschienenen diesbezüglichen Publikationen. Sodann folgen seine eigenen Untersuchungen an 50 Menschen. Da die bisherigen Methoden viele Nachteile hatten, so hat Verf. eine neue Methode ausgearbeitet: Modifikation des Widmark'schen Apparates zur Alkoholbestimmung im Urin (Fig. II) und als Reagentien eine 5,3009 ‰ Kaliumbichromatlösung, sowie eine stets frisch hergestellte 5,3665 ‰ Natriumthiosulfatlösung, beide 1 : 5. Letztere macht G. schwach alkalisch (5 Tropfen 25 % NaOH per l). Bezüglich der Milchentnahme legt G. Wert darauf, daß keine Saugvorrichtung benutzt wird, sondern die Mammae nur manuell komprimiert werden und die Milch in ein gut abgekühltes Zentrifugenröhrchen, welches der Mamilla mit seiner Öffnung exakt anliegt, abfließt. Die Exsperationsluft wird automatisch durch ihren eigenen Druck durch 2 Flaschen gepreßt und zur Messung in einen Spirometer geleitet. Der Überschuß an Bichromat wird jodometrisch bestimmt.

Bei verschiedenen Narkoseformen, wie Narkotisieren mit Esmarch-scher Maske, Ätherrausch, protrahierter Rausch, nimmt G. die Ätherbestimmung vor. Nach dem Verf. ist der Gehalt des Äthers im venösen Blute während der tiefen Narkose durchschnittlich 80 mg %. Unmittel-

bar nach der Narkose vermindert sich der Äthergehalt des Blutes rasch, danach immer langsamer. Nach 8 Stunden sind im Durchschnitt 5 mg %, nach 24 Stunden 1,42 mg % und nach 48 Stunden 0,08 mg % vorhanden. Fettleibige Patienten behalten das Narkotikum am längsten. Zwischen Blut und Urin besteht ein Gleichgewichtsverhältnis. Die ausgeatmete Äthermenge kurz nach der Narkose ist sehr beträchtlich, in den ersten 10 Minuten 27,67 mg. Die Ätherkurve für Milch folgte in einem Falle genau der Blutkurve, im anderen Falle war der Äthergehalt nach der Narkose anfangs in der Milch größer als im Blut. Besonders interessant sind die von G. festgestellte Tatsache, daß nach 4 Minuten einer oberflächlichen Narkose Äther im Blut des Fötus konstatiert werden konnte.

Für die Praxis hält es G. wichtig, daß 15 Minuten als Minimum für die Ätherbetäubung notwendig sei. Der Narkoseäther soll nicht in einem Eisschrank aufbewahrt werden, sondern nur an einem kühlen Platze. Denn leicht bilden sich sonst die Schneekristalle auf der Maske, welche a) zu großem Ätherverlust führen und b) zu den bekannten Lungenkomplikationen beitragen. Die Ätherflaschen müssen vor Gebrauch vom Fabrikanten vollständig gefüllt sein, ohne „leeren Raum". Ganz besonders wichtig sind die Angaben über die Schädigung des Äthers, welches vom Operationspersonal eingeatmet wird. Eine Verminderung der roten Blutkörperchen sowie der Hämoglobinwerte sind zu verzeichnen. Im Urin zeigt sich periodenweise Spuren von Aceton. Da die Ätherdämpfe schwerer als Luft sind und die Neigung haben, nach abwärts zu sinken, so soll der Narkotiseur möglichst hoch sitzen.

Der II. Teil der Arbeit über Narkoseacidose beginnt mit der Darlegung des Acidosebegriffes und der über diese Frage erschienenen Veröffentlichungen. Nach eingehender Würdigung der Prophylaxe schildert Verf. seine eigenen Untersuchungen in bezug auf Acetonkörper. In allen Fällen ist von ihm das Auftreten resp. die Vermehrung der Oxybuttersäure im Blute nachgewiesen worden, auch wenn letztere ganz kurz war. Unmittelbar nach der Allgemeinanästhesie, sowie 7 Stunden und auch 24 Stunden später ist der maximale Gehalt der $\beta$-Oxybuttersäure in der Probe gefunden. Ketonurie wurde im Zusammenhang mit der Operation nach der Äthernarkose in 67,7 % nachgewiesen. Bei 102 Patienten beobachtete er Albuminurie in 41 Fällen.

Am Schluß des Buches geht G. auf das Laxieren und die Nahrungskarenz vor und nach der Operation ein. Hungerzustand und kräftiges Abführen ist ein prädisponierendes Moment für Narkoseacidose. Um die postnarkotischen Beschwerden der Patienten zu vermindern, empfiehlt der Verf., am Abend des Operationstages den Kranken flüssige Kost darzureichen, insbesondere Glykoselösung mit Zitrone oder eine dünne Fruchtsuppe. Die Nahrungszufuhr soll möglichst rasch vermehrt werden.

(H. F. O. Haberland, Köln.)

9.

Henry Hirsch und Rud. Arnold (Hamburg), Taschenbuch der Röntgenologie für Ärzte. 107 Seiten, 62 Abbildungen, Verlag J. Springer, Berlin 1922.

Die Absicht der Verfasser dem Nicht-Röntgenologen einen Leitfaden auf dem Wege durch das weite Gebiet der Röntgenstrahlen in die Hand zu geben ist für den therapeutischen Teil (Hirsch), der auch einen kurzen Abriß über die Physik und die biologischen Wirkungen der Röntgenstrahlen bringt, vollauf gelungen, dagegen für den diagnostischen Teil (Arnold) nur zum Teil. Es ist aber auch nicht möglich auf 50 Seiten Kleinformat, die noch 62 Abbildungen enthalten, das ganze große Gebiet der Röntgendiagnostik im speziellen abzuhandeln. Die Zeichnungen sind z. T. zu grob schematisiert. (Gräßner, Köln.)

---

10.

M. Faulhaber †, Die Röntgendiagnostik der Magenerkrankungen. Aus Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. IV. Bd., 1. Heft, 3. Aufl., von L. Katz (Berlin). 112 Seiten, 51 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln. Verlag Carl Marhold, Halle a. S., 1922.

Das bekannte Büchlein des leider so früh verstorbenen Faulhaber, das so manchen Arzt in die röntgenologische Magendiagnostik eingeführt hat, berücksichtigt in seiner Neuauflage die Fortschritte seit dem Erscheinen der 2. Aufl. (1914); sonst ist der alte Text fast wörtlich übernommen. Wer sich schnell über die Leistungen der Röntgenologie in der Erkennung der Magenerkrankungen unterrichten will, dem sei das Büchlein warm empfohlen. (Gräßner, Köln.)

---

11.

Fritz Munk (Berlin), Grundriß der gesamten Röntgendiagnostik innerer Krankheiten. 2. Aufl. mit 193 Abbildungen, 297 Seiten. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1922.

Das Buch will dem praktischen Arzte die Ergebnisse der Röntgendiagnostik in der inneren Medizin vermitteln und erfüllt seinen Zweck vollkommen. Die Abhandlungen sind kurz und übersichtlich und reichhaltig mit Abbildungen, meistens Originalaufnahmen in guter Wiedergabe versehen. Ein kurzes Kapitel über die physikalischen Grundlagen des Röntgenverfahrens und die Untersuchungstechnik ist vorausgeschickt.

Die Neuauflage berücksichtigt die neueren Methoden der Technik, die Fortschritte in der röntgenologischen Herzdiagnostik, in der Beurteilung der Lungentuberkulose und in der Röntgendiagnostik der Gelenkerkrankungen, für die der Verfasser auf Grund eigener neuer Forschungen eine eingehende systematische Darstellung gibt.

Das Buch, das sich durch Kürze und Einfachheit der Form und

Darstellung auszeichnet, wird sich bei seinem verhältnismäßig niedrigen Preise sicherlich viele neue Freunde erwerben. (Gräßner, Köln.)

---

12.

Fr. Dessauer (Frankfurt a. M.), Zur Therapie des Karzinoms mit Röntgenstrahlen. 70 Seiten mit 30 Textfiguren. Verlag Theodor Steinkopf, Leipzig 1922.

Dessauer bespricht in 4 Vorlesungen, die er auf Einladung der medizinischen Fakultät der Universität Madrid im Juni 1921 gehalten hat, die physikalischen Grundlagen der Tiefentherapie. Er schildert nur seine eigenen Methoden in der Bekämpfung des Krebses, ohne auf die Arbeiten anderer Forscher einzugehen.

Die erste Vorlesung behandelt das Problem der Bekämpfung des Karzinoms mit physikalischen Mitteln, das gelöst ist, wenn es gelingt auf das ganze erkrankte Gebiet in seiner Breiten- und Tiefenausdehnung solche Mengen einer homogenen Strahlung zu applizieren, daß sie qualitativ und quantitativ genügen, um den Krankheitsherd ohne eine Schädigung der Haut und der zwischenliegenden Organe zu zerstören. Die zweite Vorlesung bespricht die elektrotechnischen Grundlagen der Tiefentherapie, die dritte die Gesetze der Wanderung und Verteilung der Röntgenstrahlen in der Materie, die vierte gibt eine Anleitung zur praktischen Ausführung des physikalischen Teiles der Tiefenbestrahlung.

Ein Anhang bringt den Hauptinhalt bzw. ein Verzeichnis der wichtigsten tiefentherapeutischen Arbeiten des Verf., die beweisen, welchen hervorragenden Anteil er an dem Ausbau der Tiefentherapie hat.

(Gräßner, Köln.)

---

13.

Dr. Johannes Haedicke, Über die Entstehung, Bedeutung und Behandlung der Wassersucht. Verlag Kultur u. Gesundheit, Ober-Schreiberhau 1923.

In scheinbar wissenschaftlichen Ausführungen und unter Benutzung unsicherer wissenschaftlicher Theorien werden die sehr persönlichen Anschauungen des Verf. vorgetragen, nach denen jedes Ödem beruht auf „allgemeiner Zellschwäche", besonders der aus dem Mesenchym stammenden Bindegewebszellen, die „dem größten osmotischen und dialytischen Druckunterschied gegenüber dem Blut besitzen und als erste Lymphbildner vielleicht auch den höchsten Druck auf die von ihnen abgesonderte Gewebsflüssigkeit ausüben." Kausale Behandlung der Wassersucht: 1. „Aktivierung der Körperzellen" „durch anregende Bäder und kräftigende Arzneien, durch gute Ernährung, . . . Ablenkung der Gedanken . . . Hebung der Stimmung". 2. Beseitigung der Überfüllung der Gewebe, durch Bettruhe, Diuretika (Kalomel), Milchtage, Kartoffeltage u. a. 3. Verhütung neuer Flüssigkeitsstauungen durch Besserung des Kreislaufs durch „Allgemeinmittel", besonders durch Bäder u. a.

(Siebeck, Heidelberg.)

---

14.

von Domarus, Taschenbuch der klinischen Hämatologie. 3. verb. Aufl. H. Thieme, Leipzig.

Die kurze Übersicht über die Technik der Blutuntersuchung und über die Klinik, Blutkrankheiten und symptomatischen Blutveränderungen ist im wesentlichen unverändert; das Büchlein ist zur Einführung von Anfängern und zur Orientierung älterer Ärzte sehr zu empfehlen. Leider konnte bei dem gegenwärtigen Verhältnissen die Tafel, der nur Färbung nach May-Grünwald zugrunde liegt, nicht ergänzt werden.

(Siebeck, Heidelberg.)

---

15.

Magnus-Alsleben, Vorlesungen über klinische Propädeutik. 3. durchgesehene u. vermehrte Auflage. Springer, Berlin.

Die Tatsache, daß das Buch in so kurzer Zeit die 3. Auflage erlebt, zeigt, wie sehr es dem Bedürfnisse der Studenten entgegenkommt. Es ist klar und übersichtlich geschrieben und enthält sehr gute Schilderungen krankhafter Erscheinungen und Zustände. Verf. stellt das praktisch-ärztliche Interesse in den Vordergrund, geht aber auch auf theoretische Fragen, auch über neue Probleme und Ergebnisse orientierend ein.

(Siebeck, Heidelberg.)

---

16.

E. Meyer-Lenhartz, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. 10. vermehrte u. verbesserte Aufl. Springer, Berlin 1922.

Das kleine Buch ist ungeheuer reichhaltig. Von fast allen chemischen und mikroskopischen Methoden der klinischen Krankenuntersuchung wird diagnostische Bedeutung und technische Ausführung mehr oder weniger ausführlich besprochen. Es werden viel mehr Methoden angeführt, als etwa der praktische Arzt braucht und ausführen kann (z. B. bakteriologische), so daß das Buch wesentlich und in erster Linie als Nachschlage- und Hilfsbuch für klinische Laboratorien u. dgl. zu empfehlen ist. Darüber hinaus wird aber jeder Arzt, der sich für diese Fragen und ihre neueste Bearbeitung interessiert, in dem Buche einen unbedingt zuverlässigen und verständlichen Führer finden. Die Auswahl des Stoffes und die Ausführlichkeit der Angaben sind durch die persönliche Anschauung und Übung des Verf. bestimmt, was aber nur ein Vorteil ist, zumal bei der großen Erfahrung und dem klaren, abgewogenen Urteil des Verf. Auch wo auf Einteilung und differentialdiagnostische Bestimmung von Krankheitsformen eingegangen wird (wie z. B. in dem neubearbeiteten Abschnitt über Nierenkrankheiten), ist die Darstellung instruktiv und übersichtlich und doch nicht zu sehr schematisierend.

(Siebeck, Heidelberg.)

---

17.

G. L. Sacconaghi, Die klinische Diagnose der Herzbeutelverwachsung (Fibrechia cordis). 225 S. Curt Kabitzsch, Leipzig 1923. Grundzahl 5,— M.

Der Verf. dieses sympathisch geschriebenen Buchs, Direktor des Bürgerhospitals in Brescia, berichtet in deutscher Sprache über seine diagnostischen Erfahrungen an 21 autoptisch genau kontrollierten Fällen von Herzbeutelverwachsung.

Einer Darlegung der verschiedenen pathologisch-anatomischen Erscheinungsformen folgt eine sehr eingehende Darstellung aller einzelnen Zeichen, die bisher für die Diagnose herangezogen wurden. Des weiteren bespricht der Verf. die Folgen der Erkrankung für die Dynamik des Herzens, um schließlich in einer kurzen Übersicht das für die Diagnose Wesentliche und Brauchbare zusammenzufassen. Alle 21 Krankengeschichten sind in ganz knapper Fassung eingestreut.

Der Leser erhält so einen vortrefflichen Einblick in die verschiedenen Erscheinungsformen der Herzbeutelverwachsung. Besonders wertvoll scheint mir die überaus eingehende, kritische und durchaus auf eigenem Urteil und Erfahrung beruhende Besprechung der einzelnen Zeichen zu sein, wobei zahlreiche in der Literatur aufgeführte „pathognomonische" Symptome auf ihren wahren Wert zurückgeführt werden; die Schwierigkeit und Unsicherheit der Diagnose in manchen Fällen wird überzeugend dargelegt. Der deutsche Leser muß sich an die kunstvollen Satzgebilde erst etwas gewöhnen, die eine für wissenschaftliche Zwecke manchmal nicht ganz genügende Übersichtlichkeit haben. Bei der Wichtigkeit, die angesichts neuer chirurgischer Erfolge der Diagnose dieser Krankheit zukommt, ist diese eingehende und vortreffliche Darstellung besonders zu begrüßen und zu empfehlen. (Geßler, Heidelberg.)

---

18.

H. Stursberg, Technik der wichtigsten Eingriffe in der Behandlung innerer Krankheiten. Ein Leitfaden für Studierende und Ärzte. 2. verm. u. überarb. Aufl. 176 S. A. Marcusu. E. Weber's Verlag (Dr. jur. Albert Ahn). Bonn 1923. Preis etwa 2100,— M,

In den einzelnen Kapiteln werden behandelt: Punktionen und Einspritzungen, Sondierung usw. des Magens, Darmeingießung, Kathetereinführung und andere Eingriffe an der Blase. Alle für den Praktiker in Frage kommenden Eingriffe werden mit der für solche Zwecke nötigen Ausführlichkeit klar besprochen, eingehend gerade auch die einfachen Einzelheiten, die dem Erfahreneren zur Gewohnheit werden. So eignet sich diese Darstellung wie keine andere für den Anfänger, aber auch der Erfahrene wird für zahlreiche Hinweise und Kunstgriffe dankbar sein, die hier erwähnt werden (Geßler, Heidelberg.)

---

19.

Heinr. Hochhaus †. Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Ein kurzgefaßtes praktisches Lehrbuch. Bearbeitet u. herausgeg. von G. Liebermeister. 313 S. 72 Abb. Jul. Springer, Berlin 1922. G.-Z. 8.

Liebermeister hat das von Hochhaus hinterlassene, nicht ganz abgeschlossene Manuskript ergänzt und herausgegeben, ohne daß irgendwo ein Bruch in der einfachen und dabei sehr klaren Darstellung sichtbar geworden wäre. Das Buch ist seiner Absicht entsprechend in ausgezeichneter Weise auf die Bedürfnisse am Krankenbett eingestellt, was besonders bei der Besprechung der Therapie bemerkbar wird. Gerade hier macht sich die außerordentliche Erfahrung des Autors geltend, der das Heil nicht in der Fülle der Medikamente und Präparate sieht, sondern in der wichtigen kritischen Verwendung einer geringen Zahl bewährter Mittel.

Für eine neue Auflage möchte der Ref. den Wunsch ausdrücken nach einer zusammenhängenden kurzen Darstellung der Therapie der syphilitischen Erkrankungen, einmal weil sie oft vor besonders schwierige Aufgaben stellt und dann weil erfahrungsgemäß viele Ärzte sich bei der Behandlung dieser Krankheiten besonders unsicher fühlen. Die Empfehlung der Dosis 0,6 Neo-Salvarsan als Normaldosis bei Aortenlues scheint etwas hoch gegriffen.

Im ganzen ein Buch, das jedem Arzt und Studenten aufs wärmste empfohlen werden kann.

(Geßler, Heidelberg.)

---

20.

J. Citron, Die Methoden der Immunodiagnostik, Immuno- und Chemotherapie und ihre praktische Verwendung. 4. erweiterte u. verb. Aufl. 353 S., zahlr. Abbild. Georg Thieme, Leipzig 1923. G.-Z. 7,5.

Das bekannte und bewährte Lehrbuch erscheint nach 3jähriger Pause bereits in 4. Aufl. Es ist wieder auf den neuesten Stand der Dinge gebracht, neu sind neben zahlreichen kleineren Einfügungen besonders die Ausgestaltung des Kapitels über Chemotherapie und eine eingehende Besprechung der Grundlagen der Proteinkörpertherapie, wobei diese gegenwärtig viel, aber mit wenig Kritik geübte therapeutische Methode mit erfreulicher Zurückhaltung beurteilt wird.

Die Verbindung von theoretischer Betrachtung und eingehender Darstellung der einfacheren Methodik macht das Buch außerordentlich anschaulich; es wird weiterhin unter den der Einführung in die Serologie gewidmeten Büchern einen bevorzugten Platz einnehmen.

(Geßler, Heidelberg.)

---

21.

P. Mühlens, Die russische Hunger- und Seuchenkatastrophe in den Jahren 1921—1922. 45 S., 24 Abb. Jul. Springer, Berlin 1923. G.-Z. 2.

Ein kurzer in seiner schlichten Sachlichkeit wahrhaft erschütternder Bericht über die vom Roten Kreuz entsandte Hilfsexpedition. Von speziell ärztlichem Interesse sind eine Menge kurzer Bemerkungen über besondere Erfahrungen im Verlauf und in der Behandlung von Infektionskrankheiten und vor allem die Wiedergabe einer Reihe epidemiologisch wichtiger statistischer Tabellen, die mehr als lange Worte Kunde geben von dem Elend, das eine Bevölkerung betroffen hat, die an Zahl nicht sehr weit hinter der des jetzigen Deutschland zurücksteht.

(Geßler, Heidelberg.)

---

22.

W. Dietrich, Einführung in die physikalische Chemie für Biochemiker, Mediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler. 2. verb. Aufl., 109 S. Jul. Springer, Berlin 1923. G.-Z. 2,8.

Die Tatsache, daß schon 2 Jahre nach der ersten eine 2. Auflage dieses kleinen Buchs nötig geworden ist, beweist einmal, daß es einem tatsächlichen Bedürfnis abgeholfen hat und daß es diese Lücke in ausgezeichneter Weise ausfüllt. In kurzen, dabei aber durchaus klaren und verständlichen Ausführungen werden alle wichtigen Prinzipien des Gebiets, manchmal mit anschaulichen Beispielen, erörtert, so daß auch der Neuling einen guten Überblick bekommt. (Geßler, Heidelberg.)

---

23.

J. v. Kries, Allgemeine Sinnesphysiologie. F. C. W. Vogel, Leipzig 1923.

In einer Einleitung und neun Kapiteln hat hier J. v. Kries die Frucht einer Lebensarbeit auf dem Gebiete der allgemeinen Sinnesphysiologie zusammengedrängt. Er behandelt einmal das, was sich bei mehreren oder allen Sinnen übereinstimmend sagen läßt, und ferner die Fragen, welche auf der Grenze der speziellen Sinnesphysiologie zu anderen Gebieten, etwa der Psychologie, liegen, sowie das Verhältnis einzelner Sinnesgebiete untereinander. Dementsprechend enthält das Werk Abschnitte über den Begriff der Sinne und des Empfindens, über Unterschied und Verhältnis der einzelnen Sinne, die Empfindungsmannigfaltigkeit der einzelnen Sinne, über Empfinden und Wahrnehmen und ihre Grenzen, über Zeitsinn, Raumsinn und endlich über „akzessorische“ Bedingungen des Empfindens und Wahrnehmens, d. h. z. B. über Adaption, Kontrast, Umstimmung. Durchaus reich an Mitteilung stofflichen, tatsächlichen Inhaltes ist doch dieses Werk in weitaus erster Linie eine Durchdenkung

aller wichtigen Grundfragen; eine erschöpfende Darlegung und scharfe Formulierung der aus einem ungeheuren Stoffkreis gezogenen allgemeinen Erkenntnissen des Forschers. Sowohl der hohen Bedeutung des Werkes wegen, wie angesichts des in weiteren Kreisen heute verhältnismäßig so geringen Interesses für die Sinnesphysiologie ist eine ausführlichere Besprechung wohl am Platze. Es ist ja bemerkenswert, daß eine gewisse Abwendung von diesem Problem nicht nur auf der Seite der medizinisch-biologischen Kreise, sondern ebenso auf der Seite der Physiker vorliegt; wo Helmholtz und Mach ihre Kräfte selbst forschend einsetzten, findet sich bei lebenden führenden Physikern oft ein einseitiges Bemühen die Physik und ihr Weltbild von jedem biologischen oder „anthropomorphen" Element so vollständig wie möglich zu reinigen, unbekümmert wie die Tatsachen des Lebens, des Menschen dabei fahren. Aber ebenso scheinen viele Naturforscher die erkenntnistheoretische Grundlegung ihrer Arbeit für ein in der Hauptsache befriedigend erledigtes Geschäft zu halten, eine Meinung, die v. Kries ganz und gar nicht teilt. Wo aber die Physiologie oder Pathologie sich von der Untersuchung der Sinnestätigkeit zurückhält, da begibt sie sich einer für eine Gesamtauffassung ihrer Aufgabe entscheidenden und unentbehrlichen Auseinandersetzung. Denn wie kann man ein zutreffendes Bild von den Verrichtungen des Organismus gewinnen, wenn man, wie z. B. auch in dem gegenwärtigen Ideenkreise der „inneren" Medizin meist geschieht, die Tatsache ignoriert, daß die Einwirkung der Umwelt unablässig durch eine sinnliche Rezeptivität aufgefangen und zu einem Eindruck umgestaltet wird, welcher die Tätigkeiten bestimmt — auch auf Gebieten, welche gewöhnlich nicht zu den Sinnen gerechnet werden, wie etwa im Verdauungstraktus, in den Bewegungsorganen u. dgl. Aber noch mehr in anderer Beziehung sind die Sinne ein Gebiet, auf dem die Erforschung der rein materiellen Seite des Geschehens nicht bei sich selbst verweilen kann, sondern Grenzland betreten und damit Grundfragen des Naturerkennens zu erwägen geradezu genötigt ist. Dies ist der Umstand, daß Empfinden und Wahrnehmen ebensowohl physiologische Vorgänge voraussetzen, wie auch selbst wiederum Voraussetzung, ja Bestandteil des Erkennens selbst sind. Physiologie und Erkenntnistheorie sind an dieser Stelle nicht mehr trennbar, denn nicht nur die Tatsache, nein auch Form und Inhalt der Erkenntnis werden von der Tätigkeit der Sinnesorgane mitbestimmt. Mit einem Wort: Sinnesphysiologie treiben heißt eine Zentralfrage der wissenschaftlichen Philosophie aufwerfen. Ist dies nicht eine beliebige, sondern eine notwendige wissenschaftliche Situation, so erklärt es auch, daß gerade darum J. v. Kries ihr den größten Teil seiner Arbeit gewidmet und in zwei großen Werken niedergelegt hat: in seiner 1916 erschienenen „Logik" und in dem hier vorliegenden Buche. Diese beiden gehören genau zusammen und man darf wohl behaupten, daß niemals vor v. Kries ein Einzelner diese Doppelaufgabe so scharf erkannt, erfaßt und mit so gleicher Kraft und so gleich vollständiger Übernehmung aller Verpflichtungen gelöst hat. Weder Helmholtz noch Mach vermochten dies in so gleicher Vollkommenheit zu tun und viele andere haben zwar die Verknüpfung von Empirie und Philosophie als ein subjektives Bedürfnis empfunden und verständlich ge-

macht, aber dabei nicht die Entsagung und Strenge bewahrt, welche auch dann Gebot bleibt, wenn es sich nicht mehr um die Sicherung der Einzelerkenntnisse, sondern um die Abschreitung eines möglichst großen Umkreises untereinander vereinbarer Erkenntnisse handelt. Hier freilich muß gleich gesagt werden, daß v. Kries' Gesinnung eigentlich nicht auf eine wissenschaftliche Totalität, sondern auf ein Höchstmaß wissenschaftlicher Gewißheit und Allgemeingültigkeit gerichtet ist. Offenbar laufen schon seit den Anfängen der neuzeitlichen Wissenschaft ja zwei Absichten nebeneinander her: die auf Erringung möglichst gültiger und allgemeiner Gesetze und die nach einem möglichst umfassenden Weltbild. Unterscheiden wir so etwa Geschehensformel und Weltbild als die beiden großen Ziele des Erkennens, dann gehört v. Kries unzweifelhaft zu den dem ersten Ideal anhängenden Denkern und damit zu der Gruppe, welche in der Wissenschaft der vergangenen Jahrhunderte unstreitig ein geschichtliches Übergewicht besaß. So ist es insbesondere die Grundrichtung der Philosophie Kant's, in welcher auch v. Kries sich bewegt und in welcher es ihm viel mehr auf die kritisch einwandfreie Richtung als auf die Abrundung, bildhafte Gestaltung und Totalität seiner Erkenntnis ankommt. Sein Denken kann man daher als ein in prägnantem Sinn gerichtetes bezeichnen und dies ist heute, wo wir im Zeichen einer höchst verstärkten Tendenz zum objektiven Weltbild wieder stehen, eine Stellung, die viel markanter ist als sie es noch vor 10 oder 20 Jahren gewesen wäre. Man würde aber irren, wenn man glaubte, daß v. Kries darum den Fragen, welche sich gerade in der Wahrnehmungslehre gegenwärtig um den Begriff der Gestalt bewegen, überhaupt ferne stehe. Vielfach wird klar, daß auch ihm ein additives oder einfach synthetisches Aufbauen der Wahrnehmung aus physiologischen oder psychologischen Elementen etwa im Sinne der Assoziations- oder Lokalzeichenlehren ungenügend erscheint. Aber es wird auch deutlich, daß die Sinnesphysiologie diesem Problem eigentlich von jeher schon nachging und daß die Verirrung von Psychologen vor allem es war, welche der neuen Gestaltlehre einen prinzipiellen Erfolg verschafft hat. Auf welche Weise für die Wahrnehmung nicht nur Lokalisation im Raum, sondern auch Beziehung, Form, Gestalt im Raum zustande komme — dies ist doch wirklich schon immer ein Hauptteil der physiologischen Optik gewesen; aber es waren, wie v. Kries von jeher überzeugt war, sehr viele unglückliche Versuche vorhanden, von rein psychologisch ermittelten Tatsachen aus auf die physiologische Organisation zu schließen. So ist er der Überzeugung, daß die durchaus sinnesphysiologische, d. h. die den objektiven Reiz mit dem psychologischen Erfolg vergleichende Methode, eben nach wie vor sicherer und fruchtbarer ist. Aber gleich fern wie der Versuch reiner Sinnespsychologie liegt ihm der andere der Psychophysik, die psychische Sphäre in dieselben methodischen Verfahren des Messens und Rechnens einzuzwängen, welche für die Erforschung der äußeren physischen Natur gelten. Dies, schon vor vielen Jahren zuerst von ihm gegenüber Fechner abgelehnte Verfahren wird von ihm auch heute in gleicher Schärfe widerlegt: eine Messung der Empfindungsintensität gibt es nicht. Überhaupt verliert das Problem des Zusammenhangs von Körper und

Seele unter der logischen Durcharbeitung v. Kries' das meiste von seinem metaphysischen Zauber: es ist der Parallelismus dieser beiden Wirklichkeiten ein legitimes methodisches Prinzip; darüber hinaus ist das meiste Scheinfrage nach immer unlösbaren Rätseln. Daß überhaupt die Sinnesphysiologie ein Gebiet ist, welches wie kein zweites sich beständig auf zwei radikal verschiedenen Wirklichkeitskreisen, dem psychischen und dem physischen, hin und her bewegt, dieser Umstand gewinnt eigentlich für v. Kries eine nur sekundäre Wichtigkeit, die weit zurücktritt hinter der zuerst hier besprochenen Duplizität der logischen und der empirischen Seite der Wahrnehmung. Immer kommt es doch auf Beziehungsgesetze, funktionelle Ordnungen und Zuordnungen der beiden Sphären, des Psychischen und des Physischen, an; müßig bleiben Betrachtungen des ontologischen Zusammenhanges — über diese in Kant's Ding-an-sich-Lehre getroffene Entscheidung wird v. Kries nie hinausgehen. Nur ein einziges, allerdings wichtiges Prinzip kommt neben dem des psycho-physischen Parallelismus noch in Frage: es ist die in der teleologischen Betrachtungsform sich aufdrängende Zweckmäßigkeit der Sinnesorganisationen für bestimmte Ziele des wahrnehmenden Subjektes; auf diesen Punkt wird sogleich zurückzukommen sein. Auch hier tritt also jene Gerichtetheit der v. Kries'schen Denkart auf Gesetze, nicht auf Dinge selbst, auf Funktion und Relation, nicht auf Wirklichkeit an sich selbst, sehr deutlich hervor und auch hier besteht die innere Verwandtschaft zwischen einem solchen gerichteten Denken und einer teleologischen Naturbetrachtung. Denn wo das Denken mehr zielhaft als gestaltet ist, da erscheint auch sein Werkzeug — hier das Sinnesorgan — zweckhaft, nicht zwecklos nur sich selbst genug. Auch hier fällt eine sehr charakteristische, man darf wohl sagen weltanschauliche Entscheidung und es handelt sich um ähnliche Zusammenhänge zwischen Erkenntnistheorie und Biologie, wie sie schon Kant's Kritik der reinen Vernunft mit seiner Kritik der teleologischen Urteilskraft verbanden: Teleologie und Transzendentalphilosophie hängen innerlich zusammen.

Den bedeutendsten Inhalt machen aber die in gedrängter Fülle sich folgenden sachlichen Darlegungen aus. Hier wird deutlich, daß die Gegensätze der Helmholtz'schen und Hering'schen Lehren doch zu großen Teilen beglichen sind. Dabei wird aber bei aller Anerkennung, daß Helmholtz die nativistische bildungsgesetzliche Vorbildung, d. h. die aus (phylogenetisch erworbener) Erbanlage stammende Festlegung vieler Funktionen unterschätzt hat, doch in anderem Sinne der Grundgedanke seiner empiristischen Theorie, wie mir scheint, noch viel stärker entwickelt. Denn überall zeigt sich, daß das Verhältnis von Reiz und Empfindung als konstant zu betrachten eben fast immer nur eine erste Annäherung an das wirkliche Verhalten bedeutet; daß eigentlich immer „akzessorische" und wechselnde Bedingungen in der Nachbarschaft, in der Vorgeschichte eines Zustandes mitwirken. Je mehr wir namentlich letztere zur Erklärung einer Reizwirkung mitheranziehen müssen, je mehr wir also die im Augenblick der Reizeinwirkung erfolgenden Erregungsabläufe und Gestaltungen des Bewußtseinsinhaltes nicht nur als einfachen Erfolg des Reizes, sondern außerdem der ganzen Vorgeschichte des Gehirns ansehen, je mehr also Wahrnehmungen Resultanten aus dem

aktuellen Reiz und dieser Vorgeschichte werden, um so mehr gewinnt auch die in der Helmholtz'schen Lehre schließlich heillos gewordene Untermischung logisch-empiristischer Begriffe wie „Erfahrung", „Urteil" usw. mit physiologischen Begriffen auch wieder einen faßbaren und physiologisch legitimen Unterbau. Offenbar setzen gerade an diesem Punkte die lockendsten und vielfach gänzlich unberührten Fragen nächster Forschungen ein. Und hier in den Einzelproblemen liegen auch die Stellen, an denen manche Leser glauben werden, über v. Kries hinausgehen zu können. Ein oder zwei solche Stellen mögen hier angedeutet sein. Durch die vollendete Klarheit mit der v. Kries formuliert, wird jede Abweichung schon von ihm selbst oft viel schärfer bestimmt, als es dem gegen ihn Polemisierenden je auszudrücken gelungen war. Diese Beobachtung wird man überall dort, wo v. Kries mit Gegnern sich ausspricht, machen können.

Eine seiner wiederum uns im ganzen seiner Wissenschaft völlig zu verstehenden Ansichten geht dahin, unsere Sinneseinrichtungen seien besonders so zu verstehen, daß ihre Leistungen zuletzt der denkenden Erfassung der Umwelt dienstbar sind. Was darunter gemeint sei, wird besonders klar z. B. in der Kontrastlehre, der Schwellenphysiologie, der Raumlehre, wo überall der Eindruck sich so bildet, daß etwa unsere Sehdinge im wechselnden Flusse der Bedingungen, unter denen sie zufällig erscheinen, als identische oder konstante erkennbar werden. Sinnesfunktionen besonderer Art liegen dieser „Konstanz der Sehdinge" (Hering) zugrunde; ebenso aber stützt sich die Begriffsbildung auf die Funktionen des Erinnerungsbildes, des Wiedererkennens, die Fähigkeit Ähnlichkeit zu bemerken. Man sieht, daß logische Funktionen wie Begriff, Identität hier physiologisch unterbaut erscheinen durch sinnliche und mit den Sinnen eng verbundene cerebrale Funktionen. Diese Unterbauung ist nun in der Tat ein Verfahren, welches denn doch über die Bedingungen von Kant's Philosophie hinausgehen würde, da diese eine materielle Grundlage und damit auch eventuelle Modifizierbarkeit des a priori feststehenden Vernunftbesitzes keinesfalls zulassen würden. Offenbar treibt hier die gehirnphysiologische Auffassung des Wahrnehmungs-, Erkenntnis-, Begriffsbildungsvorganges einer Krisis des Apriorismus der logischen und der Anschauungsformen zu, die man (unter Umkehrung des Satzes von Descartes) zu formulieren hätte wie z. B. „ich denke weil ich bin (nicht umgekehrt)" oder „ich denke so wie mein Gehirn es zuläßt" — Formulierungen, die durchaus nicht den einfachen psychophysischen Materialismus bedeuten. Offenbar ist v. Kries von solcher Konsequenz zumal in der Logik noch weit entfernt; ihm steht die logische Autonomie der Reflexionsurteile fest und überdies geht er von der Bewußtseinsimmanenz aller Inhalte aus, so daß für ihn ein Bild materieller Vorgänge, wie etwa des Gehirns, stets eine abgeleitetere Erkenntnis im Vergleich zu unmittelbar gegebenen Bewußtseinstatsachen ist. Schon darin bleibt also die Form des Idealismus, welche stets vom Bewußtsein ausgeht (Immanenzprinzip), unverrückt. So hält er auch in der Raumlehre ganz in Kant's Sinne daran fest, daß die Raumvorstellung etwas durchaus Einheitliches und durch spezielle physiologische Bedingungen Unveränderliches sei. Damit hängt die sehr hohe Bewertung

gerade der raumsinnlichen Einrichtungen eng zusammen, denn die vollkommensten und wesentlichsten Leistungen der Sinne sind eben in dieser intellektualistischen Auffassung die, welche eine objektive raumzeitliche Ordnung der Umwelt ermöglichen, während die Qualitäten demgegenüber einen sekundären und überhaupt keinen ihnen als Qualitäten eigentümlichen Erkenntniswert haben. Diese intellektualistische Zuspitzung der Sinnesphysiologie ist nun aber ein Punkt, der dem Ref. als eine Eigenart, aber nicht eigentlich als ein zwingendes Resultat der ganzen Darstellung erscheint. Schon in der Ablehnung des Begriffs der „Gestaltqualität" zeigt sich, daß v. Kries sich von allen Versuchen Qualität zu werten trennen will. Aber abgesehen davon, daß eine Qualität wie Schmerz eine psychophysiologisch weitgehend untersuchbare und beschreibbare eigene Dignität und für die nicht intellektuelle Lebenstätigkeit gewaltige Bedeutung hat (Reflexe, Affekte), so ist die Qualität doch auch eben wiederum dann, wenn es sich um die Gestaltung eines Weltbildes (s. o.) handelt, von einem auch wissenschaftlich nicht so völlig unerfaßbaren Wert, wie es hier scheint. Die neueren Forschungen z. B. phänomenologisch gerichteter Forscher bleiben — in der Tat konsequenterweise — weniger berücksichtigt, und dies ist der unübertrefflichen Geschlossenheit und Klarheit des Werkes zugute gekommen. Alles was etwa immer wieder an die Grundgedanken Goethe's anknüpft, kann da nicht Platz finden, wo sich die Forschung streng an die Ziele und Grundsätze der neuzeitlichen exakten Naturwissenschaften gebunden erachtet und über sie hinausgehende oder anders gerichtete, vom Seelenganzen oder vom Wunsche einer Totalitätsgestaltung ausgehende Bemühungen zwar nicht als eigentlich unerwünscht aber als vorläufig unfruchtbar und unersprießlich ansieht.

So ist diese „Allgemeine Sinnesphysiologie" eine der so wenigen Erscheinungen von erstem Rang in unserer neuesten Literatur. Sie trägt einen jetzt umstrittenen, aber, jeder wird dies zugeben, ganz außerordentlich starken Standpunkt bis mitten in die gegenwärtige wissenschaftliche Situation hinein. Niemand wird den Mut finden diesen Standpunkt veraltet zu nennen; er ist in seiner Eigentümlichkeit fortgebildet nach allen erdenklichen Seiten, wie ein schon flüchtiger Vergleich etwa mit der physiologischen Optik von Helmholtz zeigt. Ihre Besonderheit ist vor allem die zusammenhängende einheitliche theoretische Durchdenkung des Sinnesproblems als eines Ganzen unter sorgfältigster, feinster kritischer Erwägung des Erkenntnisproblems in seiner vom Charakter der Sinneswahrnehmung geforderten Form. Gerade auch die gewissenhafte und durchaus geistvolle Erfassung und Abwägung der mannigfachen Einzelfragen hat das Werk zu einem Vorbild wissenschaftlicher Begriffsbildung gemacht und ihm den eigentümlichen stilistischen Reiz verliehen, der den Schriften seines Verf. schon immer jene Kühle, aber glänzende Gediegenheit und Gedrängtheit gibt. In der größten persönlichen Zurückhaltung spricht hier in jedem Wort charakteristisch eine der stärksten und eigenartigsten Persönlichkeiten unserer deutschen Wissenschaft.

(v. Weizsäcker, Heidelberg.)

# Über die Atembewegungen des Körpers (vor allem nach Beobachtungen an Schattenbildern).

Von

Prof. Dr. **Wilhelm Weitz,**

Leiter der medizinischen Poliklinik Tübingen.

(Mit 1 Kurve.)

Die nachfolgenden Beobachtungen wurden vor allem an Schattenbildern gemacht. Der zu Untersuchende wurde bis zur Symphyse entkleidet, hart an eine mit weißem Papier bespannte Wandtafel gestellt und mit einer 6 m von der Tafel entfernten elektrischen Bogenlampe so beleuchtet, daß der senkrecht auf die Tafel fallende Lichtstrahl die vordere Brustwand in Mamillenhöhe schnitt. Beobachtet wurde das Schattenbild und seine Bewegung während der Atmung. Die Bewegung der Schatten von Härchen oder aufgeklebter Marken gab dabei ein Bild der genaueren Bewegung einzelner Punkte der Körperoberfläche wieder. Die große Entfernung der Lampe von dem Untersuchten und die geringe des Untersuchten von der Tafel erlauben Körper- und Schattenumriß praktisch gleich zu setzen.

Über die Bewegung des Brustkorbs ergab sich folgendes: Das Sternum wird bei gesunden Menschen auch schon bei oberflächlicher Atmung gehoben, bei Frauen stets und bei Männern in der überwiegenden Mehrzahl. Die Hebung ist im ganzen bei den Frauen eine etwas stärkere als bei Männern. Mit der Hebung geht eine Vorwärtsbewegung einher. Der obere Rand des Manubrium sterni schiebt sich, um ungefähre Durchschnittswerte zu nennen, beim jüngeren Mann um 1 mm nach oben und 1 mm nach vorn, bei der jüngeren Frau um 2 mm nach oben und 2 mm nach vorn. Die Vorwärtsbewegung des übrigen Sternums ist noch etwas stärker. Dabei scheint es gewöhnlich so, als ob der untere Teil des Corpus sterni sich mehr nach vorne bewege als der obere, doch ist das in der Tat nur gelegentlich der Fall; gewöhnlich bewegt

sich das Corpus sterni, wie aus der Bewegung von Marken zu erkennen ist, die oben und unten aufgeklebt sind, überall gleichmäßig stark vor. Sternumbewegung und Schattenbildänderung entsprechen sich also nicht völlig. Es wird nämlich nur in der Höhe des oberen Teils des Manubrium sterni die Schattenrißlinie gewöhnlich von der Bedeckung des Sternums selbst gebildet, darunter von der Bedeckung der Musculi pectorales und der seitlich neben dem Sternum liegenden Knorpelpartien. Legt man ein flaches Lineal über den unteren Teil des Corpus sterni fest auf die Brust, so daß es 2 gleichen Rippen anliegt, so ist zwischen Lineal und Sternum gewöhnlich ein kleiner Zwischenraum vorhanden, der etwa 1 mm sein mag, dieser nimmt nun bereits bei gewöhnlicher Inspiration etwas zu und tut es bei tiefer meist sehr stark. In einzelnen Fällen wuchs die Entfernung zwischen Sternum und dem den Rippen anliegenden Lineal vom Exspirium bis zum tiefen Inspirium um annähernd 10 mm. Das Zurückbleiben des Sternums im Inspirium hängt offenbar damit zusammen, daß das Mediastinum der Bewegung des Sternums einen größeren Widerstand entgegensetzt als die Lunge der Bewegung des Brustkorbs. Bei besonders starken inspiratorischen Einziehungen wird man auch daran denken können, daß das sich stark kontrahierende Zwerchfell der Vorwärtsbewegung des unteren Sternums entgegenarbeitet.

Es war gesagt, daß das Sternum schon bei oberflächlicher Atmung bei Frauen stets und bei Männern meistens gehoben würde. Bei letzteren sieht man in seltenen Fällen, daß die Begrenzung des Brustkorbs weder oben noch unten sich bewegt, so daß also eine im wirklichen Sinne abdominale Atmung vorhanden ist, oder man sieht, daß der oberste Teil des Sternums, das Manubrium sterni, still steht, während der unterste Teil des Sternums ein wenig — sagen wir um 1—2 mm vorgeschoben wird. Nur für diese nicht gerade häufigen Fälle kann man gelten lassen, was Rosenthal (13) und Tigerstedt (16) für die gewöhnliche Atmung annehmen, daß das Sternum um eine horizontale durch das obere Ende des Manubrium gehende Achse gedreht werde.

Nach der Betrachtung des frontal aufgenommenen Schattenrisses verschieben sich bei oberflächlicher Atmung die einzelnen Punkte der seitlichen Thoraxwand gewöhnlich in der Inspiration ein wenig nach oben und nach außen. Die Verschiebung nach oben pflegt an den oberen nahe der Achselhöhle gelegenen Thoraxteilen geringer zu sein als an den unteren Thoraxteilen. Ein Punkt am unteren Thoraxrand hebt sich z. B.

um 3 mm ein Punkt 3 Querfinger unter der Achselhöhle um 1 mm, und ein in der Mitte zwischen beiden gelegener Punkt um 2 mm. Die Auswärtsbewegung macht gewöhnlich am unteren Thoraxrand 1—2 mm aus, weiter oben wird der Ausschlag geringer. Die etwas stärkere Hebung der unteren Rippen muß dadurch bedingt sein, daß die Rippenheber bei ihrer Kontraktion den Brustkorb nicht im ganzen in die Höhe heben, sondern auch die unteren Rippen den oberen nähern. Im übrigen ist die Erweiterung des knöchernen Brustkorbs stärker als man nach dem Schattenriß erwarten sollte. Die seitliche Schattenlinie verschiebt sich nämlich weniger als der Brustkorb, wie man deutlich bei der röntgenologischen Betrachtung des atmenden Thorax sieht.

Ob die Bewegungen, die irgendeine Stelle des Brustkorbs bei oberflächlicher Atmung machte, von der geraden Richtung abweicht, läßt sich wegen der Kleinheit der Ausschläge nicht feststellen. Erhebung der Schultern habe ich bei oberflächlicher Atmung des Mannes nicht gesehen, bei der Frau war sie hier und da in geringem Grade vorhanden.

Die Tatsache, daß auch der oberste Teil des Sternums sich bei oberflächlicher Atmung im allgemeinen hebt, kann durch einen kleinen Versuch leicht demonstriert werden. Man drücke ein kleines Lineal so auf das Manubrium sterni auf, daß der größere Teil des Lineals über das Corpus sterni herüberragt, und beobachte nun wie sich Lineal und Corpus sterni während der gewöhnlichen Atmung zueinander verhalten. Fast immer wird das Corpus sterni nicht von dem Lineal bedeckt, sondern es entfernt sich nach abwärts immer mehr von ihm, und diese Entfernung ändert sich sichtbar während der Atmung. Wenn man die senkrechte Entfernung eines Punktes des Lineals, der eine bekannte Strecke (wir nahmen 9 cm) vom Angulus Ludowici entfernt ist, vom Corpus sterni mißt, so läßt sich, da jetzt die Hypothenuse und eine Kathete eines rechtwinkligen Dreiecks bekannt sind, die Größe des der bekannten Kathete gegenüberliegenden Winkels leicht aus der Logarithmentafel ablesen. Dieser Winkel ist der, den Lineal und Corpus sterni miteinander bilden. Subtrahieren wir ihn von 180, so erhalten wir mit einer für unsere Zwecke genügenden Genauigkeit den Neigungswinkel zwischen Manubrium und Corpus sterni.

Das Gewöhnliche war, daß bei oberflächlicher Atmung die Entfernung zwischen Lineal und Corpus sterni inspiratorisch ein wenig zunahm, daß also das Sternum zwischen Manubrium und Corpus sterni sich stärker abknicke, nur einige Male verringerte sich der Winkel

ein wenig. Unter 31 Frauen, bei denen der Ausschlag im Liegen und Stehen beobachtet wurde, wurde einmal im Stehen und unter 44 in gleicher Weise untersuchten Männern wurde bei zweien im Liegen und Stehen, bei dreien nur im Liegen und bei dreien nur im Stehen eine geringe Streckung beobachtet, sonst war, abgesehen von einem älteren Mann, bei dem offenbar infolge Verknöcherung des Gelenks zwischen Manubrium und Corpus jede inspiratorische Änderung des Winkels fehlte, stets eine Zunahme der Abknickung wahrnehmbar. Die Größe, um die sich der Neigungswinkel zwischen Manubrium und Corpus sterni verringerte, betrug im Durchschnitt etwa 1°. Doch kamen stärkere und geringere Änderungen des Winkels häufig vor.

Die Verkleinerung des Winkels zwischen Manubrium und Corpus sterni wird, wie Rothschild (14) es schon ausgesprochen hat, durch die mit der inspiratorischen Hebung verbundene Drehung der ersten Rippe bewirkt. Dieser Drehung muß das Manubrium sterni, das mit der Rippe fest zusammenhängt, folgen, wobei der an das Corpus sterni angrenzende Teil sich mehr nach vorn bewegt, weil er den größeren Hebelarm hat. Aus der Beobachtung, daß sich schon bei oberflächlicher Atmung gewöhnlich der Manubrium-Corpus-Winkel verkleinert, läßt sich umgekehrt erkennen, daß in der Mehrzahl der Fälle entgegen der allgemeinen Annahme eine Hebung des obersten Teil des Sternum auch schon bei oberflächlicher Atmung stattfindet, wie wir es ja auch im Schattenriß gesehen hatten. Den Fällen, bei denen eine Streckung des Sternum beobachtet wird, entsprechen offenbar diejenigen Schattenbilder, bei denen sich das Manubrium nicht bewegt, während sich der untere Teil des Sternum ein wenig vorschiebt. Weshalb bei einigen das Sternum die inspiratorische Streckung nur im Liegen und bei einigen nur im Stehen aufweist, können wir nicht sagen. An der Rückenkontur war bei oberflächlicher Atmung keine Veränderung zu sehen.

In allen Fällen wurde auch schon bei oberflächlicher Atmung eine Bewegung der vorderen Bauchkontur gesehen. Fälle von ganz reiner Thorakalatmung sahen wir nicht. Die Bewegung der Bauchdecken war gelegentlich bei der Frau sehr gering. So sahen wir, daß bei einem 18jährigen jungen Mädchen, bei dem die inspiratorische Vortreibung des Sternum 4 mm betrug, also stärker war als gewöhnlich, die inspiratorische Vorwölbung oberhalb des Nabels nur 1 mm betrug, während unterhalb des Nabels überhaupt keine Bewegung vorhanden war. Gewöhnlich war aber auch bei

Frauen die inspiratorische Vorwölbung der Bauchdecken sehr deutlich und stand kaum hinter der der Männer zurück. Ich nenne, um ein Beispiel zu geben, die Atemexkursionen bei einer 24jährigen gesunden Frau. Die inspiratorische Vorwölbung betrug 11,5 cm senkrecht oberhalb des Nabels 7 mm, 8,5 cm oberhalb 8 mm, 6 cm oberhalb 12 mm, 1,5 cm oberhalb 7 mm, in Nabelhöhe 5 mm, 4 cm unterhalb des Nabels 3 mm, 8,5 cm unterhalb 2 mm und 12 cm unterhalb 1 mm. Auch bei gesunden Männern waren die Ausschläge häufig geringer und selten größer. Der Ort der größten Vorwölbung war in den normalen Fällen etwa 2—3 Querfinger oberhalb des Nabels, an einer Stelle, wo bei normalen Ernährungsverhältnissen die hier nach innen konvexe vordere Bauchkontur am stärksten zurückweicht.

Die Bauchdecken bewegen sich wie in dem Fall, bei dem eben die Zahlen genannt sind, unterhalb des Nabels bei aufrechter Stellung stets geringer als oberhalb, ja nicht selten zeigt der untere Teil des Bauches überhaupt keine Bewegung.

Außer der Vorwärtsbewegung war an den oberen Partien der Bauchdecken eine Aufwärtsbewegung erkennbar, die der Hebung des Brustkorbs entsprach. Sie war nur gering und beträgt im Durchschnitt dicht unterhalb des Processus xiphoideus 1—2 mm. Sie wurde weiter abwärts noch kleiner und 3—4 Querfinger oberhalb des Nabels hatte sie völlig aufgehört.

Im frontalen Schattenbild war erkennbar, daß inspiratorisch sich die Kontur zwischen unterem Thoraxrand und Crista illiaca ein wenig vorwölbte (1—4 mm), und daß die dem unteren Thorax benachbarten Teile mit dem Thorax gleichzeitig ein wenig nach oben gingen. Einmal wurde bei einer Frau während oberflächlichen Inspiriums zunächst eine geringe Einziehung, und dann eine Vorwölbung, die die vorherige Einziehung überkompensierte, beobachtet.

Die geringere oder fehlende Beweglichkeit der Bauchdecken unterhalb des Nabels bei gewöhnlicher Atmung war im Stehen, dagegen nicht im Liegen vorhanden. Hier war der Punkt der stärksten Bewegung gewöhnlich die Gegend des Nabels. Mir scheint, daß die relative Unbeweglichkeit des unteren Teiles der Bauchdecken im Stehen durch einen stärkeren Tonus der entsprechenden Bauchmuskeln bedingt ist, vor allem wohl der beiden Recti in ihrem Verlauf von der Symphyse bis zur unteren (in Nabelhöhe gelegenen) Inscriptio tendinea. Ein solch stärkerer Tonus des unteren Teiles

der Recti scheint mir recht zweckmäßig zu sein, er gibt den Eingeweiden beim Stehen eine relativ feste Unterlage und bewahrt sie vor unnötigen Bewegungen. Der obere Teil der Bauchmuskeln mit seinem geringeren Tonus ist groß genug, um die durch die Zwerchfellsenkung bewirkte intraabdominelle Druckerhöhung durch seine Auswärtsbewegung genügend auszugleichen. Da beim Liegen die Eingeweide auf der Rückwand des Bauches ruhen, würde ein besonderer Tonus des unteren Teiles der Bauchdecken zwecklos sein. Er fehlt denn auch, wie daran erkennbar ist, daß die respiratorischen Ausschläge des Unterbauchs beim Liegen hinter denen des Oberbauchs nicht zurückbleiben.

Die eben erwähnte verschiedene Funktion der unteren und oberen Recti erklärt übrigens wohl auch den Sinn der Inscriptiones tendineae. Ein nicht durch solche Inscriptiones getrennter einheitlicher Muskel würde wohl kaum an verschiedenen Stellen Unterschiede im Tonus aufweisen können. Daß noch in einer anderen Beziehung der obere Teil der Recti anders arbeitet als der untere, daß er eine stärkere aktive Kontraktion am Ende des Exspiriums ausführen kann, wird noch bei der Besprechung der tiefen Atmung abgehandelt werden.

Bei tiefer Atmung war in allen Fällen die Hebung des Sternums eine sehr beträchtliche und zwar gilt das auch für seinen obersten Teil. Die Incisura jugularis und die sternalen Enden der Claviculae (diese waren oft im Schattenriß besonders gut erkennbar) jüngerer Leute rückten bei tiefer Atmung gewöhnlich um 18 bis 25 mm in die Höhe, zuweilen auch weniger, selten mehr. Die Hebung des Sternums weiter abwärts war meistens noch um eine geringe Strecke größer. Das Sternum wird nämlich oben weniger stark nach vorne geschoben als unten, wobei es sich zwischen Manubrium und Corpus stark einknickt, wie nachher noch ausführlicher besprochen werden wird. Dadurch nimmt die senkrechte Differenz zwischen oben und unten ab, was eine stärkere Hebung der unteren Teile gegenüber den oberen bedeutet. Die Vorwärtsschiebung des obersten Teil des Sternums beträgt gewöhnlich unter 10 mm, nur zuweilen mehr. In der Gegend des unteren Sternums ist die Vorschiebung des Schattens viel beträchtlicher, nicht selten 20—30 mm, und die des Sternums selbst, wie sich an der Bewegung von Sternalmarken erkennen läßt, nur um wenige mm geringer und jedenfalls viel größer als am oberen Ende des Manubriums.

Ich habe an zahlreichen Fällen, um auch auf andere Weise ein Bild von der Veränderung des Tiefendurchmessers des Brustkorbs bei tiefer Atmung zu bekommen, mit einem Beckenmesser die wagerechte Entfernung zwischen einzelnen Punkten des Sternums und den Processus spinosi der Wirbelsäule gemessen. Es ergab sich da, um ein Beispiel herauszugreifen, daß das obere Ende des Sternums während tiefer Inspiration seine Entfernung von der Reihe der Processus spinosi um 12 mm, die Gegend des Angulus Ludowici und das untere Ende des Corpus sterni aber um 25 mm vergrößerte. Stets wurde das obere Ende des Manubrium sterni weniger stark nach vorn getrieben wie das Corpus. Am Corpus war oft wie im angezogenen Fall die Vortreibung unten und oben gleich groß. Öfters war sie oben etwas größer als unten, gelegentlich aber auch einmal etwas kleiner. Frühere Untersuchungen von Gibson (7) haben ein ähnliches Resultat gegeben.

Jedenfalls übertraf die bei tiefer Inspiration eintretende Tiefenzunahme des Brustkorbs am unteren Ende des Corpus sterni die bei oberflächlicher Atmung sich zeigende sehr beträchtlich, und da auch, wie gleich zu erwähnen sein wird, der Breitendurchmesser des Brustkorbs bei tiefer Atmung ein größerer als bei oberflächlicher ist, kann der Hofbauer'schen Ansicht, daß bei tiefer Atmung nur die oberen Thoraxabschnitte zu stärkerer Tätigkeit herangezogen würden, während die unteren eher eine Herabsetzung ihrer respiratorischen Leistung zeigten, nicht zugestimmt werden.

Der Weg, den die einzelnen Punkte des vorderen Sternums bei der Inspiration machen, weicht nicht wesentlich von der Geraden ab.

Die Änderung des Sternalwinkels war bei tiefer Atmung wie zu erwarten im allgemeinen beträchtlich größer wie bei oberflächlicher. Unter 75 Fällen des verschiedensten Alters war bei dem vorn bereits erwähnten älteren Mann wie bei oberflächlicher so auch bei tiefer Atmung wegen Verknöcherung des Manubrium-corpus-Gelenks keine Veränderung des Sternalgelenks zu beobachten. Dreimal vergrößerte sich der Winkel, d. h. das Sternum streckte sich. Darunter war ein Fall, bei dem ausgedehnte Schwarten eine starke Abflachung der rechten oberen Thoraxseite gemacht hatten, und ein Fall, bei dem zunächst eine Abknickung des Sternums erfolgte, die aber durch eine spätere Streckung überkompensiert wurde. In 71 Fällen, also in der überwiegenden Mehrzahl, erfolgte eine deutliche Abknickung. Der Grad um den sich der Winkel bei tiefer Atmung veränderte, war recht verschieden. Beobachtet

wurden sehr starke Verkleinerungen des Sternalwinkels z. B. von 167° auf 153° oder von 174° auf 164° oder von 170° auf 160°. Bei einigen Fällen betrug die Verkleinerung nur 1—2°, gewöhnlich lagen die Werte zwischen 3—7°. Ein sicherer Einfluß des Geschlechts auf die Größendifferenz von inspiratorischem und exspiratorischem Sternalwinkel ließ sich nicht nachweisen. Auch bei Leuten über 80 Jahre wurden sehr große Änderungen des Sternalwinkels beobachtet.

Eine mehrmalige Änderung zwischen Krümmung und Streckung wurde einmal bei einem 19jährigen ziemlich kräftig gebauten Seminaristen mit leichter Spitzentuberkulose beobachtet. Der Winkel verkleinerte sich während eines tiefen Atemzugs zunächst von 162,5° auf 153,5°, vergrößerte sich dann wieder auf 160,5° und verkleinerte sich nun wieder auf 157°. In dieser Veränderung der Winkel spiegelt sich wieder, wie die Erweiterung in den oberen und unteren Brustpartien nicht gleichmäßig vor sich gehen muß, sondern zunächst einmal hier, einmal dort überwiegen kann, was dadurch zu erklären ist, daß oberer und unterer Brustkorb durch verschiedene Muskeln erweitert werden, jener vor allem durch Scaleni und obere Intercostales, dieser durch Zwerchfell und untere Intercostales.

Fast stets ändert sich bei tiefer Inspiration auch die Rückenkontur mehr oder weniger stark.

Als typisch muß gelten, daß die Schattenrißlinie sich streckt, daß die Lordose des unteren Teils, die sich übrigens oft bis zur Höhe des unteren Winkels der Scapula erstreckt, geringer wird, daß der Schatten, den der Angulus inferior scapulae bildet, höher tritt und sich deutlicher abzeichnet, was, wie die direkte Inspektion zeigt, durch eine Hebung und gleichzeitige Entfernung der Scapula von der Wirbelsäule bedingt ist, und daß der Kopf nach hinten geworfen wird.

Mehrere Autoren, die die Streckung der Wirbelsäule bei tiefer Inspiration beschrieben haben, haben bereits darauf hingewiesen, daß dadurch die Rippen voneinander entfernt würden und der Brustkorb sich erweitere. Die Rückwärtsbewegung der Halswirbelsäule hat dabei offenbar den Zweck die Spannung der Scaleni zu erhöhen und dadurch deren Leistungsfähigkeit zu verstärken. Die Auswärtsbewegung der Scapula dürfte damit zusammenhängen, daß die Ansatzstellen der einzelnen Zacken des Musc. serratus ant. an den Rippen sich mit der Hebung der Rippen von der Wirbelsäule entfernen und daß die Scapula, die sich mindestens ebenso stark hebt, wie die Rippenteile, an denen die Serratuszacken ansetzen, die Be-

wegung von der Wirbelsäule weg mitmachen muß, wenn der Seratus nicht gedehnt werden soll. Eine Dehnung des breiten, die Brust in großer Ausdehnung umspannenden Serratus, die wohl nur gegen einen gewissen Widerstand dieses Muskels erfolgen könnte, würde aber die Ausdehnung des Brustkorbs erschweren.

Gelegentlich neigen sich die Untersuchten während der Inspi- im ganzen vom Fußgelenk an nach vorn, so daß die inspiratorische und exspiratorische Schattenlinie weit voneinander liegen und dadurch die Beurteilung, wie sich ohne diese Bewegung die beiden Schattenlinien verhalten, sehr erschwert wird.

Die Besichtigung des frontalen Schattenrisses lehrt, daß die Schultern bei tiefer Inspiration um etwa 10—15 mm gehoben werden. Die einfache Betrachtung und Betastung der Muskeln zeigt dabei, daß der Schultergürtel, wie zu erwarten, durch die vom Schädel und Wirbelsäule kommenden Muskeln gehoben und nicht etwa durch den primär gehobenen Thorax mit in die Höhe genommen wird.

Mit der Hebung der Schulter rückt auch der Achselspalt in die Höhe und noch stärker die darunter gelegenen Teile des seitlichen Thorax, und zwar heben sich aus Gründen, die vorn schon angegeben waren, die unteren Partien stärker als die oberen. Die Hebung ist normalerweise stets mit einer Erweiterung verbunden. Da die Konturen der seitlichen Brustpartien nach unten leicht konvergieren, ein höherer Punkt deshalb auch weiter auswärts liegt, kann es vorkommen, daß ein gehobener und nach auswärts geführter Punkt des seitlichen Thorax auf der alten Schattenlinie bleibt, so daß beim ersten Blick keine Erweiterung stattgefunden zu haben scheint. So erklärt sich wohl auch, daß Hasse (8) auf Grund von Serienphotographien annehmen zu müssen glaubte, daß der Brustkorb sich bei der Atmung im queren Durchmesser nicht erweitere.

Dabei gilt für die tiefe Atmung noch mehr als was für die oberflächliche vorhin schon gesagt war, daß der Thorax bei der Röntgendurchleuchtung eine noch stärkere Seitwärtsbewegung zeigt als aus dem Herausrücken der Schattengrenze geschlossen werden kann.

Die Größe der Bewegung bei einer 27jährigen Nullipara sei als ein Beispiel kurz erwähnt. Zwei Querfinger unterhalb der Achselhöhle beträgt die Aufwärtsbewegung 12 mm und die Auswärtsbewegung 8 mm, am unteren Thoraxrand sind die entsprechenden Zahlen 20,5 mm und 10,5 mm und dazwischen 16 mm und

9,5 mm. Auch bei der tiefen Atmung ist die Erweiterung der unteren Brustpartien also stärker als die der oberen.

Der Weg von der Exspirationsstellung zur Inspirationsstellung ist nicht ein gerader, sondern er bildet den Abschnitt eines Kreises, dessen Zentrum nach dem Körper zu und oben liegt. Mit anderen Worten, die Erweiterung findet vor allem im Beginn, die Hebung im letzten Teil des Inspiriums statt.

Was die Bewegung des Bauches bei tiefer Inspiration anlangt, so kann man nach den Schattenrissen 3 Hauptbewegungstypen unterscheiden. In vielen Fällen liegt die inspiratorische Schattenrißlinie des Bauches von oben bis unten vor der exspiratorischen. Die gesamte vordere Bauchwand wird also inspiratorisch vorgewölbt. In vielen anderen Fällen wird der obere Bauch vorgewölbt und der untere eingezogen. In manchen Fällen endlich wird die vordere Bauchwand von oben bis unten eingezogen. Stets ist dabei eine Hebung einzelner Teile der Bauchwand erkennbar und zwar bewegt sich natürlicherweise der dem Sternum benachbarte Teil stärker nach oben als die unteren Teile. Wenn der untere Teil des Bauches eingezogen wird, werden meistens auch die der Symphyse benachbarten Teile der vorderen Bauchwand ein wenig in die Höhe gezogen. Wenn der Leib überall vorgewölbt wird, so kann es geschehen, daß die der Symphyse benachbarten Teile ein wenig nach unten bewegt werden.

Die Bewegung der Hautteile dicht unterhalb des Corpus sterni ist ebenso groß wie die des Sternums selbst. Sie kann bei kräftigen jungen Männern über 30 mm betragen. Bei Frauen ist sie meistens geringer als bei Männern. Die Fälle, bei denen sich der Bauch von oben nach unten inspiratorisch vorwölbte, waren mit einer Ausnahme Männer. Unter den Personen mit einem der beiden anderen Atemtypen überwogen dagegen Frauen.

Bei den Fällen, wo oben Vorwölbung und unten Einziehung erfolgt liegt die Grenze zwischen Vorwölbung und Einziehung gewöhnlich in der Höhe des Nabels, nicht selten aber auch höher, gelegentlich auch etwas tiefer.

Da, wo die Einziehung ganz oben erfolgt, beginnt sie schon am unteren Teil des Corpus sterni, nicht etwa vom Ende des Processus xyphoideus ab, was beweist, daß sich auch die Spitze des Processus xyphoideus mit nach einwärts bewegt.

Der Weg, den die einzelnen Teile machen, ist kaum je ein gerader, und zwar ist in den oberen Bauchpartien die Abweichung von der Geraden meist am stärksten ausgeprägt. Bei manchen

wird der Leib im Beginn der Inspiration vor allem vorgewölbt und erst später gehoben, ja zuweilen ist zum Schluß noch eine Einziehung erkennbar. In anderen Fällen wieder überwiegt oberhalb des Nabels im Beginn der Inspiration die Hebung und am Schluß die Vorwärtswölbung.

Im Liegen wölbt sich bei tiefer Inspiration gewöhnlich der ganze Bauch vor und zwar stärker als bei oberflächlicher Atmung. Die Stelle der stärksten Vorwölbung pflegt hier wie da die Gegend um den Nabel herum zu sein. Nur gelegentlich wird eine leichte Einziehung der unteren Bauchgegend beobachtet.

Bei Frontalansicht ist erkennbar, daß fast ausnahmslos die Partie zwischen unterem Thorax und Becken bei tiefer Inspiration nach innen bewegt wird, und zwar auch da, wo der Bauch von oben bis unten vorgewölbt wird.

Die verschiedene Art des Verhaltens der Bauchdecken bei der Inspiration bedarf der Erklärung. In der Inspiration hebt sich der Brustkorb und es senkt sich das Zwerchfell in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Wie das Röntgenbild zeigt, verkleinert sich dabei die Bauchhöhle in ihrem Höhendurchmesser. Dabei wird ein Ansteigen des intraabdominellen Druckes und eine Vortreibung der Bauchdecken erwartet werden dürfen, wie wir sie ja in der Tat in zahlreichen Fällen gesehen haben.

Der Brustkorb macht nun aber nicht nur eine Bewegung nach oben, sondern er erweitert sich auch, und eine solche Erweiterung erfährt auch der nicht unbeträchtliche Teil der Bauchhöhle, der in den Thorax hineinreicht, und zwar ist der Rauminhalt der durch diese Erweiterung gewonnen wird größer als wohl manchmal angenommen wird. Das wird vielleicht einleuchten, wenn ich einen in vielen Einzelheiten natürlich nicht passenden, aber immerhin erlaubten Vergleich wählend darauf hinweise, daß der Raum eines Zylinders, dessen Umfang 80 cm und dessen Höhe 10 cm ist, kleiner ist als eines Zylinders, dessen Umfang 90 cm und dessen Höhe 8 cm ist.

Die inspiratorische Erweiterung des unteren Brustkorbs kann jedenfalls den verkleinernden Einfluß, den das Tiefertreten des Zwerchfells auf den Bauchraum ausübt, überkompensieren. Es wird inspiratorisch der Abdominaldruck dann sinken, und es werden sich die Bauchdecken nach innen zu bewegen. Sinkt der inspiratorische Druck stark, so werden die Bauchdecken von oben nach unten sich gegenüber ihrer exspiratorischen Lage nach innen bewegen. Sinkt der Druck weniger, so wird sich die Einziehung an dem oberen

Bauchwandteil nicht bemerklich machen, weil er mit dem nach vorn bewegten Thorax vorwärts bewegt wird. Ganz besonders stark muß natürlich die Einziehung der Bauchdecken sein, wenn, wie das gelegentlich beobachtet und zuerst von de la Camp (3) beschrieben ist, das sich anspannende Zwerchfell durch den sich hebenden Thorax inspiratorisch höher gehoben wird als es exspiratorisch steht.

Für manche Fälle mag übrigens die Einziehung der Bauchdecken auch anders erklärt werden können. Die Bauchdecken bilden am Ende des Exspiriums zwischen Brustkorb und vorderem Becken eine konkave Linie. Entfernt sich inspiratorisch der Brustkorb vom Becken, so müßte sich ihre Konkavität stets verringern, wenn sich die Bauchdecken nicht verlängern könnten. Das tun sie nun allerdings und sogar recht beträchtlich, wenn bei starker Hebung des Brustkorbs die Bauchdecken in ihrem ganzen Verlauf nach vorn bewegt werden. Immerhin hält ihre Verlängerung wohl nicht immer Schritt mit der inspiratorischen Zunahme der Entfernung zwischen unterem Sternum und der Symphyse, und dann wird eine Einwärtsbewegung erfolgen müssen, auch ohne daß eine Druckabnahme in der Bauchhöhle vorausgeht.

Die bei tiefer Inspiration erkennbare Einziehung zwischen der unteren seitlichen Thoraxwand und der Crista iliaca, die auch in Fällen beobachtet wurde, wo aus der Vorwölbung der ganzen vorderen Bauchwand eine inspiratorische Zunahme des Bauchdrucks geschlossen werden muß, kann wohl nicht anders wie durch die einfache Streckung von erschlafften nach außen gewölbten Muskelpartien erklärt werden.

In nicht wenigen Fällen sieht man, daß in der zweiten Hälfte des Exspiriums die Bauchdecken sich aktiv kontrahieren. Man sieht es häufiger noch als im Stehen beim Sitzen, und besonders schön bei gewissen pathologischen Fällen, worauf noch einzugehen sein wird. Die Eindellung der Bauchwand oberhalb des Nabels und die Verziehung des Nabels nach oben lassen dabei erkennen, daß sich im wesentlichen die oberen Bauchmuskeln kontrahieren. Die selben Teile also, von denen vorher gesagt war, daß sie während der Inspiration stärker erschlaffen, kontrahieren sich auch während des Exspiriums stärker als der untere Teil, dessen Tonus inspiratorisch und exspiratorisch ein mehr gleichmäßiger ist.

Schon bei der bloßen Betrachtung glaubt man erkennen zu können, daß die Kontraktion der Bauchdecken eine ganz kurze Zeit vor dem Ende des Exspiriums aufhört, was eine geringe Vor-

wölbung der vorher eingezogenen Bauchdecken bewirkt, auf die sich dann eine inspiratorische Vorwölbung aufsetzen kann. Ein solcher Nachlaß der Bauchdeckenkontraktion vor Beginn der Einatmung darf wohl als zweckmäßig angesehen werden, weil ohne das die Hebung des Brustkorbs gegen den Widerstand der Bauchdecken erfolgen müßte.

Die am Schattenriß studierten Bewegungen des Brustkorbes und Bauches bei der Atmung sind in den gröbsten Umrissen bereits von Hutchinson (10) beschrieben. Von der Bewegung der Bauchwand bei tiefer Inspiration erwähnt er speziell nur den nicht gerade häufigsten Typ der Einziehung von oben nach unten. Eine Wiedergabe der Zeichnung findet sich in Nagels Handbuch der Physiologie, Leipzig 1880 (Bd. 4, 2. Teil, S. 215). Die im Hofbauer'schen Buch (9) vorhandene Wiedergabe enthält leider in Zeichnung und Text bedenkliche Fehler.

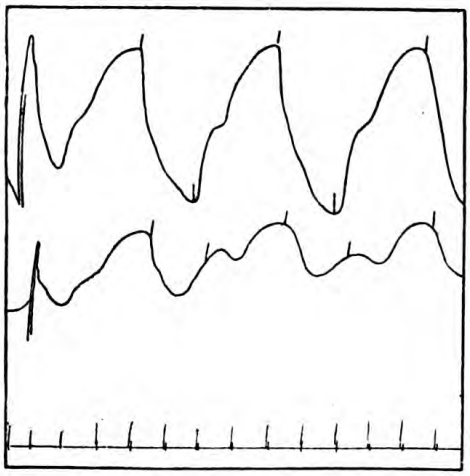
Die Ansicht, daß die beim Stehen und tiefer Inspiration auftretende Einziehung der Bauchdecken durch Abnahme des Bauchdrucks während der Einatmung bedingt sei, konnte bei einigen Fällen dadurch bewiesen werden, daß der aufgezeichnete Blasendruck inspiratorisch eine starke Senkung zeigte.

Im einzelnen ergab sich bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Blasendrucks und der Brustkorbbewegung folgendes: Im Liegen wurde bei oberflächlicher und bei tiefer Atmung inspiratorisch ein Steigen und exspiratorisch eine Abnahme des Blasendrucks beobachtet. Das inspiratorische Tiefertreten des Zwerchfells bewirkt also in liegender Körperhaltung eine Zunahme des Bauchdruck, das exspiratorische Höhertreten des Zwerchfells eine Abnahme. Der Beginn des Exspiriums fiel nicht jedes Mal mit dem des Druckanstiegs und der Beginn des Exspiriums nicht jedes Mal mit dem des Druckabfalls zusammen. So wurde z. B. im ersten Beginn des Inspiriums noch ein geringer Druckabfall beobachtet, offenbar weil die inspiratorische Hebung und Erweiterung des Brustkorbs zunächst den Bauchraum stärker erweiterte als das Tiefertreten des Zwerchfells ihn verengte.

Auch im Stehen wurde ein inspiratorischer Druckanstieg beobachtet, nicht selten aber auch, vor allem bei tiefer Atmung, ein Druckabfall. Im Exspirium war zu Beginn das eine Mal ein Steigen, das andere Mal ein Sinken des Drucks zu sehen. In der zweiten Hälfte des Exspiriums erhob sich aber stets der Druck nicht unbeträchtlich, um vor Beendigung des Exspiriums wieder abzusinken. Auch für die Atmung im Stehen gilt, daß der Beginn

des Druckanstiegs und -abfalls nicht immer dem Beginn der beiden Atemphasen entspricht.

Ein Beispiel einer Kurve, die bei tiefer Inspiration im Stehen aufgenommen wurde, ist die nebenstehende Abbildung. Die obere Kurve gibt die Atembewegungen des Thorax wieder. Der Beginn der absteigenden Linie entspricht dem Beginn des Inspiriums, der Beginn der ansteigenden dem Beginn des Exspiriums. Im Beginn des Inspiriums fällt zunächst die untere Kurve des Blasen- resp. Bauchdrucks beträchtlich ab, um am Ende des Inspiriums wieder langsam anzusteigen. Die Erklärung dafür ist, daß zunächst der sich stark erweiternde Thorax den Bauchraum mehr erweitert als das Tiefertreten des Zwerchfells ihn verengt, und daß nachher das Umgekehrte der Fall ist. Am Schattenriß würde man hier zunächst eine Einziehung und dann eine geringe Vortreibung des Bauches sehen. Mit Beginn des Exspiriums steigt der Bauchinnendruck zunächst an und fällt dann leicht ab. Herabsinken und Verengerung des Brustkorbs einerseits und Hochtreten des Zwerchfells andererseits machen hier ihren Einfluß auf den Bauchinnendruck in entgegengesetzter Weise geltend. Nach kurzem steigt der Druck wieder an, um dicht vor dem Ende des Exspiriums wieder abzufallen (an anderen Kurven war das noch deutlicher). Dieser letzte Anstieg wird im wesentlichen durch eine aktive Kontraktion der Bauchdecken bedingt sein, der kurz vor Beginn der Exspiration vorhandene Druckabfall kann wohl nicht gut anders als durch den Nachlaß der Bauchkontraktion erklärt werden.



Kurve 1. Obere Kurve Atembewegung. Untere Kurve Blasendruck. Ganz unten Zeit in Sekunden.

Wenn von uns im Stehen häufig, dagegen im Liegen nie — wir haben allerdings nur 8 Fälle untersucht — eine ausgesprochene inspiratorische Druckabnahme beobachtet wurde, wenn mit anderen Worten die inspiratorische Erweiterung des Brustkorbs nur im Stehen zu einer stärkeren Erweiterung des Bauchraums führt, so liegt das offenbar daran, daß hierbei der Brustkorb stärker gehoben und durch Streckung der Wirbelsäule mehr erweitert wird als im Liegen. Unsere Beobachtungen über das Absinken des intraabdominellen Druckes im Inspirium sind Bestätigungen von früheren Beobachtern (Luciani (11), Dubois (4), Quincke (12), Schrei-

ber (15), Weitz (18), Verstraeten (17)), die allerdings auf den Einfluß der Körperlage nicht geachtet haben.

Bei Emphysematikern, vor allem solchen in höherem Alter, zeigt die Beobachtung des Schattenrisses einige Besonderheiten. Der oberste Teil der Brustwirbelsäule hat eine stärkere kyphotische Biegung, dafür ist die Lordose der Lendenwirbelsäule gewöhnlich geringer. Der Abstand des Sternums von der Wirbelsäule ist größer geworden und übersteigt gelegentlich den Abstand der beiden bei frontaler Aufnahme aufgenommenen seitlichen Brustkonturen. Der Bauch ist im ganzen kürzer geworden, die Bauchhaut zeigt oft eine oder mehrere Querfalten, dicht oberhalb, aber auch hin und wieder dicht unterhalb des Nabels. Am frontal aufgenommenen Schattenriß fällt häufig auf, daß die seitlichen Brustkonturen sich nicht, wie normal, nach unten, der Taille zu, verjüngen. Sie verlaufen vielmehr einander parallel, ja sie können nach unten ein wenig auseinander weichen.

Bei alten Leuten sollte man wegen der so häufig vorhandenen Thoraxstarre geringe Atemausschläge am Brustkorb erwarten. Ich habe aber nur einmal gesehen (es handelte sich um einen 64jähr. Mann mit Thoraxstarre), daß der oberste Teil des Brustkorbs bei gewöhnlicher Atmung nicht bewegt wurde. In der Regel schiebt sich bei gewöhnlicher Atmung die Sternumkontur stärker vor und hebt sich mehr als bei jüngeren Leuten. Und auch die Vorwärtsbewegung der Bauchwand ist nicht etwa weniger ausgiebig, wie man bei der verringerten Zwerchfellbewegung erwarten könnte, sondern meistens ausgiebiger. Bei tiefer Atmung allerdings sind die Bewegungen der vorderen Brustkontur bei Emphysematikern beträchtlich geringer als bei jungen Leuten. Vor allem, wenn eine gewisse Dyspnoe besteht, bleiben die Atembewegungen des Brustkorbs bei der gewöhnlichen Atmung nur wenig hinter der zurück, die der Untersuchte macht, wenn er tief atmen will. Es wird dann eben schon bei gewöhnlicher Atmung die Ausdehnungsfähigkeit des Brustkorbs fast bis zur Grenze der Möglichkeit in Anspruch genommen. Die vordere Bauchkontur wird bei tiefer Atmung vorgewölbt und zwar von oben nach unten. Der Ausschlag ist selten viel größer als bei oberflächlicher Atmung.

Sehr deutlich ist oft am Ende des Exspiriums sowohl bei oberflächlicher als bei tiefer Atmung ein ruckartiges Höherrücken des Nabels zu erkennen, das bis zu 10 mm betragen kann. Es ist wie an der gleichzeitigen Eindellung der oberen Bauchmuskulatur zu erkennen ist durch eine aktive Kontraktion dieser Muskelteile

bedingt. Der Zweck dieser Bewegung ist, das Zwerchfell am Ende des Exspiriums möglichst herauf zu drängen.

Die Bauchfalten werden häufig bei tiefer Atmung durch die Hebung des Brustkorbs zum Verschwinden gebracht. Die unterhalb der Bauchfalte liegenden Teile bleiben in ihrer Lage, die oberen Teile werden mit dem Brustkorb gehoben, wobei immer mehr anfänglich in der Falte verborgene Teile zum Vorschein kommen, bis sich in manchen Fällen die Falte sozusagen ausgerollt hat. Eine Dehnung der Bauchhaut, die bei jüngeren Leuten stets zu beobachten ist, kann dabei fehlen. Oberhalb der Bauchfalte werden dann die Teile der Bauchwand, die unmittelbar unter dem Sternalansatz liegen, nicht mehr in die Höhe gehoben als die Teile, die dicht über der Bauchfalte liegen.

An den Konturen des frontalen Schattenrisses ist bei oberflächlicher Atmung gewöhnlich überhaupt kein rechter Ausschlag zu sehen, bei tiefer Atmung pflegt sogar eine Einziehung vorhanden zu sein, die mehrere Millimeter betragen kann, worauf u. a. schon Gerhardt (6) hingewiesen hat.

Die Erklärung für das Ausbleiben der Erweiterung dürfte in der früher erwähnten Beobachtung liegen, daß die seitliche Brustwand durch die inspiratorische Hebung der Rippen zunächst vor allem erweitert und dann vor allem gehoben wird, und daß bei Emphysematikern der erste vorwiegend zur Erweiterung führende Teil der Rippenhebung schon im Stadium des Exspiriums besteht. Die inspiratorische Einziehung der unteren Brustwand dürfte durch die veränderte Zugrichtung des tief getretenen Zwerchfells bedingt sein.

Wenn bei der tiefen Atmung der Emphysematiker nicht, wie oft bei jüngeren Personen, eine Einwärtsbewegung der Bauchkontur beobachtet wird, so dürfte das daran liegen, daß die Hebung und Erweiterung des emphysematischen Brustkorbs viel geringer ist und damit der Hauptgrund für ein Absinken des intraabdominellen Druckes wegfällt. Die relativ starke Vorwölbung der Bauchdecken bei oberflächlicher Atmung dürfte ebenfalls mit der geringen inspiratorischen Erweiterung des Brustkorbs zusammenhängen und außerdem damit, daß der Bauchraum im Alter kleiner geworden ist. Brugsch (2) ist zwar der Meinung, daß im Alter eine Verlängerung des Bauchraumes eintrete infolge Hebung des Thorax, wobei das Zwerchfell gleichsinnig folge, aber dem muß ich auf Grund von orthodiagraphischen Aufnahmen des Körpers, bei denen Thoraxwand, Herz, Zwerchfell, seitliche Bauchbegrenzung, Becken-

knochen und der durch eine Bleimarke bezeichnete obere Symphysenrand aufgezeichnet wurden, durchaus widersprechen. Die Entfernung zwischen der oberen Begrenzung der Lungenspitze und rechter Zwerchfellskuppe, die im jugendlichen Alter beträchtlich kleiner ist als die Entfernung von rechter Zwerchfellskuppe zum oberen Symphysenrand, nähert sich ihr in höherem Alter immer mehr, ja kann sie übertreffen.

Bei Kyphoskoliosen ist die Bewegung der vorderen Brustkontur bei oberflächlicher Atmung stets eine sehr ausgesprochene und viel stärker als bei normalen jüngeren Menschen. Außer der Bewegung des Zwerchfells ist eben eine starke Erweiterung des Brustkorbs nötig, um der Lunge die nötige Luftmenge zuzuführen. Auch die Bauchmuskeln werden im allgemeinen recht stark nach vorne vorgewölbt, wofür wir dieselben Umstände verantwortlich machen, wie beim Emphysem, nämlich die mangelnde inspiratorische Weitbarkeit des Brustkorbs und die Kleinheit der Bauchhöhle. Bei den ausgesprochenen Fällen wurde auch der untere Teil der Bauchwandung stark vorgewölbt und gleichzeitig nach unten bewegt.

Die mangelnde inspiratorische Erweiterungsfähigkeit zeigte sich vor allem bei frontaler Aufnahme des Schattenrisses. Schon bei oberflächlicher Atmung sah man gewöhnlich eine Einziehung der unteren seitlichen Brustpartien.

Bereits bei ruhiger Atmung war ferner meist eine leichte Hebung der Schulter erkennbar, was auch auf eine Verstärkung der Brustatmung hinweist.

Bei tiefer Inspiration waren die Brust- und Bauchbewegungen stärker als bei ruhiger Atmung. Bei starker Hebung des Brustkorbs wurde gelegentlich am Ende des Inspiriums die vorher vorgewölbte Bauchwand wieder etwas eingezogen, ohne daß sie aber den Stand, den sie am Beginn des Inspiriums innehatte, wieder erreicht hätte. Die Einziehung des unteren Brustkorbrandes bei tiefer Inspiration konnte recht deutlich sein; in einem Fall betrug sie auf der einen Seite 10 mm.

Sowohl bei gewöhnlicher wie bei verstärkter Atmung war am Ende des Exspiriums eine deutliche Kontraktion der Bauchdecken vorhanden, und zwar besonders der oberhalb des Nabels gelegenen Teile. Es soll dadurch wie beim Emphysematiker das Zwerchfell möglichst hochgedrückt und dadurch seine Exkursionsweite vermehrt werden.

Bei der Atmung der Hängebäuchigen zeigten sich am Bauch

einige Absonderlichkeiten. Normalerweise heben sich bei oberflächlicher Atmung nur die obersten Teile der Bauchwand ebenso stark wie der Thorax. Die Teile darunter heben sich weniger und am Nabel zeigt sich oft überhaupt keine Hebung mehr, was alles natürlich eine gute Dehnungsfähigkeit der Bauchmuskeln voraussetzt.

Beim Hängebauch, dessen Dehnungsfähigkeit vermindert ist, rückt der Nabel inspiratorisch nicht viel weniger in die Höhe wie der Brustkorb selbst, und auch die untere Begrenzung des vorgewölbten Leibes, die in ausgesprochenen Fällen eine ganze Strecke lang wagerecht verlaufen kann, wird bei jeder Inspiration deutlich gehoben. Schon bei ruhiger Atmung ist das erkennbar, bei tiefer Atmung kann die Hebung sehr beträchtlich sein und bis zu 10 mm betragen. Es liegt auf der Hand, daß die Brustkorbhebung beträchtlich erschwert sein muß, wenn die Muskeln, die ihn bewirken, zugleich auch noch den Hängebauch mit seinem Inhalt heben müssen.

Wie beim Emphysem und bei Kyphoskoliose ist auch bei Hängebauch am Ende des Exspiriums eine sehr deutliche Kontraktion der oberen Bauchdecken erkennbar.

## Zusammenfassung.

Für die oberflächliche Atmung normaler Personen gilt folgendes: Das Sternum wird inspiratorisch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gehoben und von der Wirbelsäule entfernt. Corpus sterni und unteres Ende des Manubrium entfernen sich von der Wirbelsäule etwas mehr als das obere Ende des Manubrium. Damit geht eine Verkleinerung des vom Corpus und Manubrium gebildeten Winkels einher, für deren Messung eine einfache Vorschrift gegeben wird. Ausnahmsweise wird das Sternum überhaupt nicht bewegt oder das Corpus allein vorgeschoben und zwar am unteren Ende am stärksten, wobei sich der Manubrium-Corpuswinkel vergrößert. Die Hebung des Sternums ist im Durchschnitt bei Frauen etwas größer als bei Männern. Die seitlichen Thoraxteile werden inspiratorisch gehoben und voneinander entfernt. Beide Bewegungen sind an den unteren Brustkorbteilen stärker als an den oberen. In allen Fällen zeigte sich am Bauch eine inspiratorische Vorwölbung. Diese ist im Stehen unterhalb des Nabels viel geringer als oberhalb und fehlt sogar unterhalb nicht selten, während im Liegen die Vorwölbung am Ober- und Unterbauch etwa gleich und am stärksten in der Nabelgegend ist. Eine

Zunahme des Tonus der unteren Bauchmuskeln beim Stehen wird als Grund dieses Verhaltens angenommen.

Bei tiefer Atmung ist stets eine starke inspiratorische Hebung und Vorwärtsbewegung des Sternums vorhanden, die beim männlichen Geschlecht im allgemeinen größer als beim weiblichen ist. Die Vorwärtsbewegung des unteren und des oberen Ende des Corpus ist etwa gleich stark und im allgemeinen viel bedeutender als die des oberen Endes des Manubrium, so daß sich inspiratorisch der Manubrium-Corpuswinkel stark verkleinert. Auch Vergrößerung des Winkels wird bei Überwiegen der unteren Thorakalatmung über die obere gelegentlich beobachtet. Die seitlichen Thoraxpartien zeigen bei tiefer Atmung dieselben Veränderungen wie bei oberflächlicher, nur in verstärktem Grade. Die Wirbelsäule streckt sich inspiratorisch, die Schultern heben sich und bewegen sich nach vorn, wobei sich die Scapulae von der Wirbelsäule entfernen. Die Bauchwand wird bei tiefer Einatmung in zahlreichen Fällen vor allem bei Männern, von oben bis unten vorgewölbt, in anderen von oben bis unten eingezogen, in anderen nur unten eingezogen. Als Grund dafür hat das wechselnde Verhalten des inspiratorischen Drucks in der Bauchhöhle zu gelten, der durch Hebung und Erweiterung des Brustkorbs verringert, durch Tiefertreten des Zwerchfells vermehrt wird. Wie Blasendruckmessungen zeigen, wird ein inspiratorischer Druckabfall vor allen bei tiefer Atmung im Stehen beobachtet. Sehr häufig ist in der zweiten Hälfte des Exspiriums eine aktive Kontraktion der Bauchdecken und zwar vor allem der oberhalb des Nabels gelegenen zu erkennen.

Bei Emphysematikern und Kyphoskoliotikern ist bei normaler Atmung Hebung und Vorwärtsbewegung des Sternums größer, bei tiefer Atmung geringer als bei normalen Personen. Bei beiden ist sowohl bei oberflächlicher wie bei tiefer Atmung an den seitlichen Brustpartien gewöhnlich eine inspiratorische Einziehung und auch bei tiefer Atmung eine Vorwölbung des ganzen Bauches festzustellen.

Bei Hängebäuchigen wird bei jeder Inspiration der ganze Bauch in die Höhe gezogen, was mit dem Verlust der Dehnungsfähigkeit der Bauchdecken zusammenhängt. Die aktive Kontraktion der oberen Bauchdecken im Exspirium ist bei Emphysematikern, Kyphoskoliotikern und Hängebäuchigen besonders stark.

## Literatur.

1. H. Boruttau, Die Atembewegungen und ihre Innervation. Nagel's Handbuch der Physiologie des Menschen, 1. Bd., 1. Teil, Braunschweig 1905. — 2. Brugsch, Allgemeine Prognostik, 2. Aufl. 1922. — 3. de la Camp, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49, 1903. — 4. P. Dubois, Deutsches Arch f. klin. Med. 1876, Bd. 17. Zuntz u. Loewy, Lehrbuch d. Physiologie, Leipzig 1920. — 5. du Bois-Reymond, Mechanik und Innervation der Bewegung. — 6. Gerhardt, Zeitschr. f. klin. Med. B. 30, S. 37. — 7. Gibson, Medic. chir. Transactions 31, p. 353, London 1858. — 8. Hasse, Arch. f. Anatomie u. Physiologie 1901, anatom. Abteilung. — 9. Hofbauer, Atmungs-Pathologie und -Therapie, Berlin 1921. — 10. Hutchinson, Todd's Encyclopaedie of anatomie and physiologie, (Abschnitt Thorax), London 1852. — 11. Luciani, zit. bei Schreiber. — 12. Quincke, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878, Bd. 21. — 13. Rosenthal, Die Physiologie der Atembewegungen. Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. 4, Leipzig 1880. — 14. Rothschild, Der Sternalwinkel. Frankfurt 1900. — 15. Schreiber, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1883, Bd. 33. — 16. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1911. — 17. Verstraeten, zit. bei de la Camp. — 18. Weitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 95.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Rostock.
(Direktor: Prof. Hans Curschmann.)

# Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit Typhusautovaccine.

Von

Dr. med. **Hans Karl von Winterfeld.**

(Mit 2 Kurven.)

Als ich, veranlaßt durch günstige Resultate der autogenen Vaccinetherapie bei anderen Infektionen, begann, den Typhus mit Typhusautovaccine zu behandeln, fand ich beim Durchsuchen der Literatur, daß derartige Versuche bereits 1920 von Korbsch[1]) gemacht und publiziert worden waren. Die von ihm mitgeteilten Erfolge schienen recht ermutigend. Korbsch ging nach anfänglich intravenöser Autovaccination wegen der durch die allzu heftigen Reaktionen ausgelösten Gefahren zur intramuskulären Injektion über, wobei er in Abständen von etwa vier Tagen $^1/_4$—2 Milliarden Keime spritzte. Die mitgeteilten Erfolge klingen durchweg günstig, selbst bei schwersten Fällen, sogar bei Komplikationen.

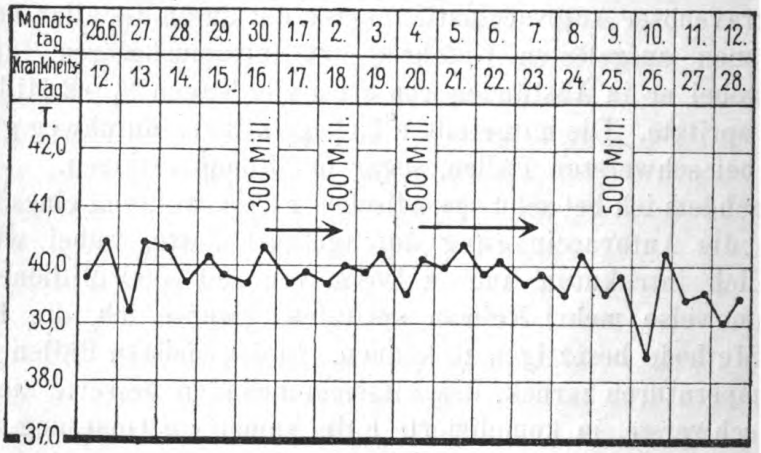
Nachdem ich bei zehn sporadischen Fällen während eines halben Jahres die Autovaccinierung durchgeführt hatte, wobei wir ausschließlich intrakutan und in Dosen von 300—500 Millionen (nur ausnahmsweise mehr) Keimen spritzten, glaubte ich, die Erfolge dieser Methode bestätigen zu können. In den meisten Fällen gingen die Temperaturen zurück, das Allgemeinbefinden besserte sich, und selbst schwerste, ja komplizierte Fälle kamen zur Genesung, so daß wir während dieser Zeit keine Todesfälle zu beklagen hatten.

Es folgte sodann eine schwere Epidemie im Juni/Juli d. J. Wir setzten unsere Versuche in vergrößertem Maßstabe fort, leider nunmehr mit dem Ergebnis, daß die Erfolge zumeist ausblieben.

1) Korbsch, Roger, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 50, S. 1196 ff., 1920.

Wir versuchten verschiedene Dosierungen, stets intrakutan, meist im Abstand von drei Tagen. Statt der gehofften Erfolge mahnte uns die zunehmende Mortalität der Epidemie, die diejenige früherer Jahre in erschreckendem Maße überstieg, zur Vorsicht. Die vaccinierten Fälle kamen in derselben Häufigkeit ad exitum wie die nicht vaccinierten Fälle. Der einzige Unterschied schien darin zu bestehen, daß die ausreichend vaccinierten Fälle etwas länger am Leben erhalten werden konnten, ohne daß indes der tödliche Ausgang zu vermeiden war. In einem weiteren großen Prozentsatz unserer vaccinierten Fälle, die insgesamt über 30 betragen, versagte die Wirkung völlig, die Temperaturkurve hielt sich konstant auf ihrer Höhe, um dann zur gegebenen Zeit von selbst lytisch abzusinken. Es folgt ein Beispiel dieser negativen Wirkung:

Luise M., 26 Jahre. Seit 15. VI. erkrankt mit Fieber und allgemeiner Schwäche, anfangs Verstopfung, später Durchfall. Eingeliefert am 26. VI. Der Befund ergab: Gruber-Widal 1:800 +. Blut in Galle +. Milz nicht palpabel. Deutliche Roseolen. Im Urin Diazo +. Leukocyten 3211 im cmm. Keine Komplikationen. Klinisch mittelschwerer Fall. Kontinua um 40 Grad (rektal). Viermalige Autovaccinierung mit Dosen von 300—500 Millionen Keimen. Starke lokale Reaktionen (Rötung und Schwellung bis zu 6 cm um die Impfstelle). Es zeigte sich nicht der geringste Einfluß der Autovaccination auf den Krankheitsverlauf und auf die Fieberkurve. Erst am 34. Tage war die Patientin fieberfrei. Anbei die Kurve:

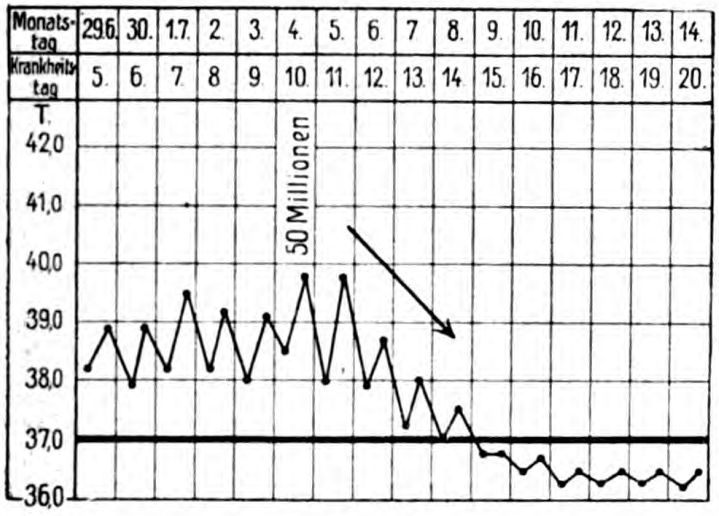



Kurve 1.

Nur ein kleiner Bruchteil der vaccinierten Fälle reagierte günstig. Auch hierfür ein Beispiel:

Dr. Wolfgang W., 32 J. Seit 24. VI. Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, allgemeine Mattigkeit. Seit 26. VI. begannen leichte stei-

gende Temperaturen. Eingeliefert am 29. VI. Der Befund ergab: Gruber-Widal 1 : 800 +. Blut in Galle +. Deutlicher Milztumor. Keine Roseolen. Im Urin Diazo —. Leukocyten 3200. Klinisch mittelschwerer Fall. Temperatur erreicht am 5. Krankheitstag 39, am 7. Krankheitstag 39,5, am 10. Krankheitstag 39,8 Grad. An diesem Tage eine Injektion von 50 Millionen Keimen. Darauf rapides Absinken der Temperatur. Am 15. Krankheitstage fieberfrei. Im ganzen nur eine Injektion! Kein Rezidiv! Da es sich bei diesem Patienten um einen Arzt handelt (Bakteriologe), sind die Angaben über die Krankheitsdaten insbes. über den Krankheitsbeginn als völlig einwandfrei anzusehen. Anbei die Kurve:




Kurve 2.

Trotz solcher vereinzelter günstiger Erfolge muß es natürlich noch als fraglich erscheinen, ob man die günstige Entwicklung des Krankheitsverlaufs auf das Konto der Autovaccine setzen darf.

Wir möchten vielmehr annehmen, daß die Toxizität, mit der die verschiedenen Epidemien, sowie die sporadischen Fälle verlaufen, durchaus voneinander verschieden ist, und möchten glauben, daß die früheren Erfolge der geringeren Toxizität, d. i. dem leichteren „Genius epidemicus", zugute zu halten sind, während die jetzigen Mißerfolge durch die überaus starke Toxizität, die dieser Epidemie eigen ist, bedingt sind.

Es erhebt sich nunmehr auch die Frage, ob durch die Autovaccinierung vielleicht auch geschadet werden kann. Es wäre theoretisch denkbar, daß durch die eventuelle bakterizide Wirkung der Autovaccine (vgl. die Ergebnisse der an der Hand unserer

Fälle angestellten bakteriologischen Versuche von Nagell[1]) Umstimmungen im Körper erfolgen könnten, die den Krankheitsverlauf ungünstig zu beeinflussen imstande wären. Theoretisch wäre dies möglich, indem durch die Abtötung der Typhusbazillen in größerem Maßstabe Endotoxine frei würden, die den Körper erst recht mit Toxinen überschwemmen und dadurch Gefahr bringen. Untersuchungen über eine derartige etwaige Toxinvermehrung konnten leider nicht durchgeführt werden. Immerhin glauben wir, auf Grund unserer klinischen Beobachtungen in über 30 Fällen, diese Möglichkeit ablehnen zu müssen, und nehmen an, daß eine Schädigung durch Autovaccinierung in keinem Falle erfolgt ist.

Eine weitere Frage ist die der eventuellen schnelleren Entkeimung der Stühle und des Urins nach Autovaccination. Auch diesbezüglich müssen wir leider feststellen, daß eine schnellere Entkeimung gegenüber den nicht vaccinierten Fällen nicht festzustellen war. Auch der Versuch, eine Dauerausscheiderin (Typhus vor ca. $^5/_4$ Jahr) mittels Autovaccine zu entkeimen, scheiterte trotz wochenlang durchgeführter Vaccination vollständig. Die Patientin ist Dauerausscheiderin geblieben.

Auch, was die Frage der Vermeidung eventueller Rezidive betrifft, müssen wir mitteilen, daß wir nach Autovaccination leider in dem gewöhnlichen Teil der Fälle Rezidive beobachteten. Also auch in dieser Beziehung hatten die autovaccinierten Fälle keine Vorteile gegenüber den nicht vaccinierten.

Ganz abgesehen davon, daß die Beschaffung der Autovaccine oft auf Schwierigkeiten stößt, indem häufig die Kultur der Typhusbazillen aus dem Blut nicht oder verspätet gelingt, daß ferner bis zur Herstellung der Autovaccine ein Zeitraum von vielen Tagen vergeht, so daß die Vaccine erst verspätet zur Anwendung gelangen kann, müssen wir feststellen, daß die Autovaccinebehandlung des Typhus für die Praxis nicht zu empfehlen ist, sondern höchstens weiteren klinischen Versuchen vorbehalten bleiben muß. (Vielleicht wären Versuche mit kleineren Dosen, 1 bis 5 Millionen, angebracht!)

Um noch ein Wort über das Verhältnis der Höhe der Agglutination zur Schwere des Krankheitsbildes zu sagen, stellen wir, in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren, fest, daß konstante Beziehungen nicht nachzuweisen waren. Wir haben sowohl in leichten wie in schwersten Fällen negativen Ausfall der Gruber-

1) Erscheint im gleichen Heft dieser Zeitschrift.

Widal'schen Reaktion gehabt (bei positivem Bazillenbefund), während wir ebenso in leichten wie in schweren Fällen hohe Agglutination feststellen konnten. Prognostisch kommt also der Grad der Gruber-Widal'schen Reaktion nicht in Betracht. Eher scheint der lokalen Reaktion bei intrakutaner Vaccinierung eine prognostische Bedeutung zuzukommen, da wir ziemlich konstant bei leichten Fällen lebhafte Reaktionen, bei schweren Fällen schwache resp. negative Cutanreaktionen beobachteten. Konstante Beziehungen zwischen der Stärke der lokalen Reaktion und der Höhe der Agglutination waren nicht festzustellen und nach dem eben Ausgeführten ja auch nicht zu erwarten. Es könnten also Parallelen zum negativen Ausfall der Pirquet'schen Tuberkulin-Cutanreaktion bei infauster Lungentuberkulose gezogen werden.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Behandlung des Typhus mit Autovaccine für die Praxis als unzuverlässig oder meist nicht wirksam noch zu widerraten ist, wenn auch klinisch in einzelnen Fällen eine scheinbar günstige Einwirkung angenommen werden konnte.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, erwähne ich, daß ich die Literatur (Reiter, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 38 usw.) über Vaccinetherapie des Typhus (im Gegensatz zur Autovaccine!) wegen Raummangels absichtlich nicht erwähnt und berücksichtigt habe.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock.
Direktor: Prof. Dr. v. Wasielewski.

# Zur Frage der Typhus-Virulenzbestimmung und ihrer Beeinflussung durch Autovaccinetherapie.

Von

Dr. **Hermann Nagell,**
Assistent des Instituts.

Bei Versuchen, zu einer Wertbestimmung der Vaccinetherapie zu gelangen, schien mir der von Philipp (1) letzthin angegebene Weg, der eine sichere Virulenzbestimmung in sich zu bergen schien, gangbar zu sein. Es gelang ihm nämlich, zu zeigen, daß eine Vermehrung der Streptokokken im eigenen Blut, das im Schüttelkolben defibriniert wurde, eine schlechte Prognose bedeutete. Fand er z. B. auf der ersten Kulturaussaat — die Technik führe ich weiter unten an — 20 Kolonien, so goß er nach zweistündiger Bebrütung abermals unter gleichen Bedingungen wie zuerst eine weitere Platte. Zeigte sich eine stärkere Zunahme der Keimzahl, so war die Prognose infaust, zeigte sich aber eine Abnahme, so konnte man mit einer baldigen Heilung rechnen. Bestätigte es sich nun, daß auch beim Typhus steigende Reihen einen letalen Verlauf bedeuteten, und gelang es, diese durch Vaccinetherapie in fallende umzubiegen, so wäre damit der Wert der Therapie bewiesen gewesen.

Obgleich wir uns bewußt waren, daß bei Typhusinfektionen die Verhältnisse mit denen der Streptokokkensepsis nicht parallel zu setzen waren, so bot doch die letzte Typhusepidemie so reichlich Gelegenheit, in der angedeuteten Richtung Untersuchungen zu machen, daß wir schon in Anbetracht der fehlenden akuten Streptokokkenerkrankungen begannen, Versuche zu unternehmen.

Die Autovaccinetherapie bei Typhus ist nicht neu (s. auch die im gleichen Heft erscheinende Arbeit von v. Winterfeld) doch sind Versuche in ähnlicher Anordnung, um zu einer Bestimmung

der Virulenz der Bakterien zu gelangen, und ihre Beeinflussung durch die Vaccination festzustellen, nicht veröffentlicht worden. Aus diesem Grunde glauben wir die Ergebnisse mitteilen zu sollen.

Die Versuchsanordnung ist der von Philipp angegebenen analog. Steril aus der Armvene entnommenes Blut wird im Schüttelkolben defibriniert und nach 2 und 16 Stunden zu Blut-Galle-Platten nach den Angaben Schottmüller's ausgegossen. Auch nach längerer Bebrütungsdauer noch Platten zu gießen, hielten wir für unangebracht, weil wir sonst mit einer stärkeren Verminderung der bakteriziden Kraft zu rechnen hätten (Nuttal). Denn in der Tat beobachteten wir nach zuerst fallender Keimzahl nach 24- bzw. 48stündiger Bebrütung wieder einen erheblichen Anstieg. Nach 1 bzw. 2 Tagen findet eine Auszählung der Keime statt. Um jeden Irrtum zu vermeiden, wird außer dem Grampräparat jede Kolonie auf Drigalskiplatte überimpft, solange die Keimzahl nicht zu hoch steigt. Zur Kontrolle wird zu gleicher Zeit ein Galleröhrchen mit ebenfalls 1 ccm Blut beschickt.

Bei den ersten Versuchen schien es fast so, als sollten die Ergebnisse Philipp's auch beim Typhus ihre Bestätigung finden. Drei Patienten mit steigenden Reihen kamen ad exitum, gleichviel ob sie vacciniert waren oder nicht.

| | Krankenbett | | Nach 2 Std. Brutschrank | | Nach 16 Std. Brutschrank | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle |
| Pat. 1. Am 11. VI. folgende Reihe | 6 Kol. | Ty.+ | 9 Kol. | Ty.+ | 13 Kol. | Ty.+ |
| | Vacciniert am 13. morgens, 300 Mill. Keime, am selben Tage abends folgende Reihe | | | | | |
| | 21 Kol. | Ty.+ | 19 Kol. | Ty.+ | 8 Kol. | Ty.+ |
| | am 14. †. | | | | | |
| Pat. 2. Am 6. VI. | 86 Kol. | Ty.+ | 90 Kol. | Ty.+ | 153 Kol. | Ty.+ |
| | Vacciniert am 9. 500 Mill. Keime. Am 10. †. | | | | | |
| Pat. 3. Am 4. VI. | 6 Kol. | Ty.+ | 16 Kol. | Ty.+ | 48 Kol. | Ty.+ |
| | Nicht vacciniert, am 9. VI. †. | | | | | |

Andere mit deutlich fallenden Reihen kamen zur glatten Ausheilung.

| | | Krankenbett | | Nach 2 Std. Brutschrank | | Nach 16 Std. Brutschrank | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle |
| Pat. 4. | Am 24. VI. | 1 Kol. | Ty. + | steril | Ty. + | steril | Ty. + |
| | Am 28. VI. | 1 Kol. | steril | steril | steril | steril | steril |
| | | Erst am 30. VI. vacciniert, wo schon bakteriologisch die Besserung eingetreten war. | | | | | |
| Pat. 5. | Am 29. V. | 4 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + |
| | Am 1. VI. | steril | steril | steril | steril | steril | steril |
| | Am 4. VI. | 13 Kol. | Ty. + | steril | steril | steril | steril |
| | | Am 2. VI. vacciniert mit 300 Mill. Keimen<br>Am 4. VI. vacciniert mit 500 Mill. Keimen | | | | | |
| Pat. 6. | Am 11. VI. | 17 Kol. | Ty. + | 14 Kol. | Ty. + | 10 Kol. | Ty. + |
| | Am 14. VI. | 4 Kol. | Ty. + | steril | Ty. + | steril | steril |
| | Am 16. VI. | 6 Kol. | Ty. + | steril | steril | steril | steril |
| | | Am 10., am 13. und 16. mit je 500 Mill. Keimen vacciniert. Scheinbar günstige Beeinflussung der bakteriziden Kräfte. | | | | | |

Gerade im Falle 6 und 5 sieht man die schnellere Abtötung der Keime. Schon nach 2 Stunden sind die Bakterien den keimvernichtenden Kräften des Blutes erlegen, obgleich im Fall 5 am 4. VI. zu Anfang eine größere Keimzahl besteht als 5 Tage früher.

Diese Ergebnisse, von denen ich des Platzmangels wegen nur wenige Beispiele anführen kann, mußten einer anderen Beurteilung Platz machen, als auch ein Fall mit zunächst stark steigenden Reihen zur Heilung kam.

| | | Krankenbett | | Nach 2 Std. Brutschrank | | Nach 16 Std. Brutschrank | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle |
| Pat. 7. | Am 1. VI. | 8 Kol. | Ty. + | 31 Kol. | Ty. + | 89 Kol. | Ty. + |
| | Am 4. VI. | 21 Kol. | Ty. + | 12 Kol. | Ty. + | 1 Kol. | Ty. + |
| | Am 6. VI. | 8 Kol. | Ty. + | 8 Kol. | Ty. + | 4 Kol. | Ty. + |
| | Am 11. VI. | 2 Kol. | Ty. + | 1 Kol. | Ty. + | steril | Ty. + |
| | Am 14. VI. | steril | steril | steril | steril | steril | steril |
| | | Nach der Blutentnahme am 4. VI. mit 300 Mill. Keimen am 6., am 9. und am 12. VI. mit je 500 Mill. Keimen vacciniert. Die Umbiegung der steigenden Reihe in die fallende Reihe am 4. VI. ist also vor der Vaccination erfolgt. | | | | | |

So überraschend dies Bild auch war, so schließt es sich doch bei näherer Überlegung den klinischen Erfahrungen an. Wir möchten von einer „bakteriologischen Krise“ sprechen, in der sich

der Patient befindet, wenn wir die erste Reihe beurteilen würden. Mit der Überwindung der Reihe wird auch die Continua unterbrochen und der bakteriologischen Besserung folgt, wenn auch stark verspätet in Erscheinung tretend, die klinische Heilung.

Diesen angeführten Fällen stehen eine größere Anzahl von Untersuchungen gegenüber, bei denen wir weder eine steigende noch eine fallende Reihe feststellen konnten. Sie können mit den klinisch schleichend verlaufenden Fällen verglichen werden. Der Ausgang ist bakteriologisch durch die angewandte Methode nicht vorauszusagen.

| | Krankenbett | | Nach 2 Std. Brutschrank | | Nach 16 Std. Brutschrank | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle |
| Pat. 8. Am 25. VI. | 16 Kol. | Ty. + | 16 Kol. | Ty. + | 13 Kol. | Ty. + |
| Am 28. VI. | 18 Kol. | Ty. + | 17 Kol. | Ty. + | 9 Kol. | Ty. + |
| Am 2. VII. | 36 Kol. | Ty. + | 28 Kol. | Ty. + | 30 Kol. | Ty. + |
| Am 4. VII. | 3 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + | 12 Kol. | Ty. + |
| | Vacciniert am 29. VI., 1. VII., 4. VII. Keine Beeinflussung der Reihen. Am 5. VII. †. | | | | | |
| Pat. 9. Am 11. VI. | 4 Kol. | Ty. + | 5 Kol. | Ty. + | steril | Ty. + |
| Am 13. VI. | 2 Kol. | Ty. + | steril | steril | steril | steril |
| Am 15. VI. | 5 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + | steril | Ty. + |
| | Vacciniert am 13. VI. und 16. VI. Am 16. VI. †. | | | | | |
| Pat. 10. Am 28. VI. | 3 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + | 1 Kol. | Ty. + |
| Am 30. VI. | 7 Kol. | Ty. + | 6 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + |
| Am 4. VII. | 11 Kol. | Ty. + | 3 Kol. | Ty. + | 3 Kol. | Ty. + |
| Am 10. VII. | steril | steril | steril | steril | steril | steril |
| Am 16. VII. | steril | steril | steril | steril | steril | steril |
| | Am 3., 5., 9., 14. mit je 500 Mill. Keimen vacciniert. Zwar ließen sich keine Ty.-Bakterien mehr im Blute nachweisen, trotzdem 18. VII. †. (Klinisch reiner Ty.-Tod, kein Nebenbefund.) | | | | | |

Wir führen die drei Fälle an, weil aus ihnen hervorgeht, daß die bakteriziden Verhältnisse nicht ausschlaggebend für den Endkampf sein können, und weil wir sehen, daß auch durch die Autovaccine keine Beeinflussung der Reihen erfolgt ist. War somit die bakteriologische Voraussage des Verlaufs der Erkrankung nicht möglich oder doch nur ganz eingeschränkt, so mußten wir auch einen anderen Maßstab zur Bewertung der Vaccinetherapie anlegen.

Wir haben bei den einzelnen Patienten den Tag der Vaccination angegeben. Bakteriologisch ist mit dieser Methode eine er-

höhte Immunisierung nicht nachzuweisen, selbst bei Rezidiven, bei denen ausgiebige Vaccination vorausging, unterscheiden sich die Reihen in nichts von den nichtvaccinierten.

Fall 11: Rezidiv nach viermaliger Vaccinierung:

1. Vaccination 10. V. 300 Millionen Keime,
12. V. 500 „ „
15. V. 500 „ „
18. V. 500 „ „

Trotzdem am 9. VI. Rezidiv

9. VI. 300 „ „
11. und 13. VI. je 500 „ „

| | Krankenbett | | Nach 2 Std. Brutschrank | | Nach 16 Std. Brutschrank | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle | Blut-Galle-Platte | Galle |
| Pat. 11. Am 13. VI. | 4 Kol. | Ty. + | 4 Kol. | Ty. + | 2 Kol. | Ty. + |

Wie die Tabellen ergeben, konnten die unter anderer Versuchsanordnung gewonnenen Ergebnisse Bogendörfer's (3), die eine Erweiterung der aus der Schottmüller'schen Klinik hervorgegangenen Arbeit von Weinberg (2) darstellen, hier nicht bestätigt werden. Glaubte er nachgewiesen zu haben, daß in vitro die Typhusbakterien schnell den keimvernichtenden Kräften des Blutes erliegen, so ist aus den angeführten Tabellen ersichtlich, daß sie nach 24 Stunden noch nachweisbar sein können. Es findet sogar, wie aus Fall 1 bis 3 hervorgeht, bei meiner Versuchsanordnung in manchen Fällen eine offensichtliche Vermehrung der Keimzahl in vitro statt. Diese Abweichungen sind durch verschiedene Versuchsanordnungen bedingt, und aus Vergleichen der beiderseitigen Arbeiten erhellt die interessante Tatsache, daß schon eine einmalige Überimpfung auf Agar die Virulenz ganz wesentlich herabsetzt.

Fassen wir nochmals die Ergebnisse zusammen, so können wir sagen:

1. daß die von Philipp für Streptokokken angegebene Gesetzmäßigkeit für Typhusinfektionen nicht zutrifft,

2. daß der Verlauf der Erkrankung bakteriologisch nicht vorher zu sagen ist,

3. daß durch die Vaccination mit Autovaccine eine bakterio-

logisch nachweisbare Steigerung der bakteriziden Kräfte des Blutes nicht eintritt,

4. daß eine Vermehrung der im eigenen Blut bebrüteten Typhusbazillen in vitro vorkommt.

Zum Schluß möchten wir noch eine Tatsache kurz streifen, obgleich sie außerhalb der Fragestellung liegt. Wenn wir die positiven Blutplattenresultate mit denen der Galleanreicherung vergleichen, so ergibt sich, daß von 144 positiven Versuchen 75 mal die Blut-Galle-Platte sowie auch die Galleanreicherung positiv waren. Waren viermal nur die Blutplatten positiv, wo die Galleanreicherung versagte, so stehen dem doch 20 positive Gallen gegenüber, wo die Blutplattenmethode nicht zum Ziele führte. So wichtig es auch für die Klinik ist, daß beide Kulturmethoden nebeneinander verwendet werden, so dürfte doch für die Praxis bei der größeren zahlenmäßigen Überlegenheit der Galleanreicherung der Schluß zulässig sein, daß diese in den weitaus meisten Fällen zur Sicherung der Diagnose genügt. Da wir jedoch mehrmals (6 mal) schon nach 2 Stunden völlige Abtötung der Typhusbazillen sahen, möchten wir anraten, die Impfung der Galleröhrchen am Krankenbett vorzunehmen.

## Nachtrag.

Nachdem die Arbeit dem Verlag übersandt war, las ich erst die Arbeit von Louros, „Autovaccinebehandlung des Puerperalfiebers", Münchener med. Wochenschr. Nr. 30. Fehlte es mir auch an puerperalen Sepsisfällen, um die Autovaccinetherapie im gleichen Sinne wie in meiner Typhusarbeit zu prüfen, so habe ich bei verschiedenen Endocarditis lenta-Fällen die Wertbestimmung versucht. Bei einem Patienten fand ich jedesmal positive Blutplatten, die Reihen ergaben folgendes Bild:

| | Datum | Krankenbett | | Nach 2 Std. | | Nach 16 Std. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Blutplatte | Trauben-Bouillon | Blutplatte | Trauben-Bouillon | Blutplatte | Trauben-Bouillon |
| | 19. V. | 94 Kol. | Strept. + | 10 Kol. | Strept. + | steril. | steril. |
| | 22. V. | 97 Kol. | Strept. + | 74 Kol. | Strept. + | 3 Kol. | Strept. + |
| Am 25. 100 Mill. | 26. V. | 80 Kol. | Strept. + | 64 Kol. | Strept. + | steril. | steril. |
| Am 27. 100 Mill. | 28. V. | 59 Kol. | Strept. + | steril. | steril. | steril. | steril. |
| Am 30. 200 Mill. | 1. VI. | 33 Kol. | Strept. + | steril. | steril. | steril. | steril. |

Hier fand also eine Abtötung der Streptokokken in vitro statt, doch trat der Tod trotz der fallenden Reihen innerhalb weniger Wochen ein. Die fallenden Reihen bedingten also die gute Pro-

gnosestellung nicht. Zwar scheint durch die Autovaccinetherapie eine günstige Beeinflussung der bakteriziden Kräfte zu erfolgen, doch wird dadurch an dem Ausgang der Krankheit nichts geändert.

Es ist selbstverständlich, daß ein Urteil erst bei größerem Material abgegeben werden kann und ich behalte mir deshalb vor in einer späteren Arbeit über die gesammelten Fälle zu berichten.

## Literatur.

1. Philipp, Virulenzbestimmung von Blutkeimen. Münchener med. Wochenschr. Nr. 16, Jahrg. 1923. — 2. Weinberg, Dissertation Hamburg, S. 5, 1921. — 3. Bogendörfer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 138, Heft 1 u. 2.

Aus der Kranken- u. Irrenabteilung des Bürgerhospitals in Stuttgart.
(Direktor: Geh.-Rat Dr. A. Fauser.)

# Fortgesetzte Studien über Novasurol,

## seine Wirkung bei verschiedenen Lebensaltern und bei Diabetikern, sowie sein etwaiger Einfluß auf Ionenverschiebungen im Organismus.[1])

Von

Dr. **Hans Bohn.**

Während die glänzende diuretische Eigenschaft des Novasurols allerseits anerkannt ist, besteht auch heute noch über seinen Angriffspunkt im Organismus keine einheitliche Auffassung, obwohl eine große Anzahl von Veröffentlichungen vorliegen, die diese Frage klären sollten. Zahlreiche Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, daß das Novasurol seinen Angriffspunkt nicht in der Niere, sondern diesseits dieser, im Blut oder im Gewebe habe. Trotzdem vertreten gerade in allerletzter Zeit wieder einige Autoren (Pick u. Molitor (1), Schlayer (2), Schur (3)) die Ansicht, daß Novasurol, wie alle Schwermetalle (Schlayer), auf die Nierenelemente wirke. Diese Unstimmigkeiten veranlaßten mich die Wirkung des Novasurols am normalen und entnierten Tier zu studieren. Es zeigte sich dabei eindeutig (Bohn (4)), daß sowohl am normalen, wie am entnierten Tiere auf Novasurol hin jedesmal eine intensive Wasser- und Kochsalzeinschwemmung ins Blut erfolgte. Daß außer dieser extrarenalen Wirkung, die als Wirkung auf das Gewebe angesprochen wurde, auch noch ein Einfluß auf die Nieren selbst statthaben könnte, soll damit nicht in Abrede gestellt werden; immerhin aber scheint diese Wirkung dann hinter der Wirkung auf das Gewebe zurückzustehen.

1) Teilweise vorgetragen im Stuttgarter ärztl. Verein am 6. VI. 1923.

Die folgenden Untersuchungen dienen dazu, diese beim Tier gefundene extrarenale Wirkung des Novasurols auch beim Menschen nachzuweisen. Insbesondere lag die Vermutung nahe, daß die verschiedenartigen Blutveränderungen nach Novasurol, die bis jetzt beschrieben wurden, Bluteindickung, Blutverdünnung oder gar keine Änderung in der Blutkonzentration, ihre Ursache in der verschiedenen Zeit der untersuchten Blutentnahme haben dürften. Es mußte daran gedacht werden, daß die transitorische Hydrämie bereits bei der Untersuchung der ersten Blutprobe abgeklungen war, so daß nun die Ausgangskonzentration erreicht oder gar eine Bluteindickung vorhanden war.

Da Untersuchungen am normalen Menschen die reinsten Versuchsbedingungen ergeben, kamen vor allem solche Kranke in Betracht, die keine Störungen im Wasserhaushalt und Gewebsstoffwechsel zeigten. Es eigneten sich vorzüglich dazu die chronischen Psychosen unserer Irrenabteilung.

Ein anderer Gedanke ließ es interessant erscheinen, die Novasurolwirkung bei alten Individuen zu studieren. Bekanntlich hat ja jeder Organismus (s. auch Nonnenbruch (5)) bei gewöhnlicher Kost einen gewissen Überschuß an Wasser und Kochsalz aufgespeichert, den er bei besonderen Umständen (Schwitzen, kochsalzarme Kost u. a.) abgibt, ohne daß dabei der eigentliche Wasser- und Kochsalzbestand der Gewebe angegriffen wird. Nonnenbruch fand, daß Novasurol im Gegensatz zu den Purinderivaten imstande ist, außer dem Überschuß an Wasser und Kochsalz auch den eigentlichen Wasser- und Kochsalzbestand der Gewebe selbst zu mobilisieren, den der Körper nach Abklingen der Wirkung durch Flüssigkeitseinsparung möglichst rasch aufzufüllen bestrebt ist. Da infolge des geringeren Dispersitätsgrades der Kolloide des physiologisch alten gegenüber dem jugendlichen Organismus (Altern der Kolloide [Schade (6), Höber (7)]) alte Individuen über einen geringeren $H_2O$-Bestand (sowohl des eigentlichen Wasserbestandes als auch des Wasserüberschusses) verfügen, so wäre ad primum anzunehmen, daß das Novasurol hier einen geringeren, ev. verspäteten und zeitlich mehr in die Länge gezogenen diuretischen Effekt hervorrufen würde, dem vielleicht qualitativ andere Blutkonzentrationsänderungen entsprechen würden.

Außerdem kam Novasurol bei einer Anzahl von Diabeteskranken und endlich bei einigen Herzdekompensierten mit hochgradigen Stauungserscheinungen in Anwendung.

Um bei den Kranken, denen aus nicht therapeutischen Gründen Novasurol injiziert wurde, alle Momente, die für eine ev. Schädigung des Novasurols verantwortlich gemacht werden könnten, auszuschalten, wurde durch vorherige eingehende Untersuchung jegliche Nieren- und Darmaffektion ausgeschlossen, selbst leichteste Grade von Enteritiden wurden zu den Versuchen nicht herangezogen. Dann wurde an weit zurückliegenden Tagen mit kleinen Novasurolgaben auf etwa vorhandene Überempfindlichkeit des Körpers für Hg geprüft, und dann erst, wenn diese kleinen Mengen reizlos vertragen wurden, wurde an späteren, den eigentlichen Versuchstagen, Novasurol in einer den diuretischen Effekt hervorrufenden Dosis verabfolgt. Bei diesen Vorbedingungen konnten wir dann auch in keinem Falle schädliche Nebenwirkungen durch Novasurol beobachten.

### Versuchsanordnung.

Die Versuche begannen am frühen Morgen ($8^h$). Die Versuchspersonen hatten seit $6^h$ des vergangenen Abends nichts mehr zu sich genommen und blieben während der ganzen 6—9 stündigen Versuchsperiode vollkommen nüchtern und hielten Bettruhe ein. Vor Versuchsbeginn entleerten sie die Blase (dieser Urin wurde nicht gesammelt), ebenso am Schluß der eigentlichen Versuchsperiode. Die Einzelurinportionen der Versuchszeit (Nüchternurin) wurden gesondert gemessen und untersucht, dann nach Abschluß der Versuchsperiode wurde der Urin bis zum anderen Morgen zur Zeit des Versuchsbeginns als Resturin gesammelt. Auf diese Weise sind zeitliche Polyurien, die durch Einsparung des Nachturins an der 24 stündigen Urinmenge (Gesamturin) nicht sichtbar gewesen wären, zu erkennen.

Die erste Blutentnahme (mit U-förmiger Kapillarröhre am Ohr) fand vor der Novasurolinjektion statt, die folgenden in gewissen Abständen bis zum Schluß der Nüchternperiode. Die Zahlen der roten Blutkörperchen odes das Hb. der einzelnen Blutproben wurde festgestellt, der Serumeiweißgehalt mit dem Pulfrich'schen Eintauchrefraktometer ermittelt.

### Ergebnis.

Gruppe I. Betrachten wir die Blutverhältnisse bei den Psychosen, die sich auf Novasurol hin vollziehen, so sehen wir in 3 Fällen (von 5) Blutverdünnung eintreten, zweimal (Hett. und Schö.) trat geringe Bluteindickung ein. Bei Fall 3 sehen wir eine Zunahme des Serum-Eiweißgehaltes, dagegen eine Abnahme der roten Blutkörperchen. Da kein Grund vorliegt an einen Untergang der roten Blutkörperchen zu denken, muß an eine Eiweißeinschwemmung in die Blutbahn gedacht werden, wie sie Nonnenbruch beim Menschen und ich beim Kaninchen nach Novasurol nachweisen konnten. Bei Fall 1 und 3 ist aber parallel mit der Zunahme des Serum-Eiweißgehaltes eine geringe Zunahme der roten

Blutkörperchen zu finden. Bei diesen beiden Fällen war die erste Blutentnahme eine Stunde nach der Injektion gemacht worden, und es war beidemal schon Urinausscheidung vorangegangen. Bei Fall 4 sehen wir in der ersten Blutprobe — 30 Min. post inj. — eine Blutverdünnung, die schon nach 60 Minuten in Bluteindickung übergegangen war. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß bei 1 und 3 die Hydrämie bei der späten Blutentnahme bereits verstrichen ist, zumal hier jedesmal schon Urinausscheidung vorangegangen war. Um so mehr drängt sich diese Vermutung auf, weil, wie schon hier vorweg genommen werden mag, bei allen übrigen Fällen die erste Blutuntersuchung nach Novasurolgabe eine mehr oder weniger starke Blutverdünnung, kenntlich an der Serum-Eiweißabnahme und dem Sinken der roten Blutkörperchenzahlen, resp. des Hb., ergeben hat.

Die Größe der Blutänderungen stand in keinem direkten Verhältnis zur Größe der jeweiligen Novasurolgabe. Im weiteren Verlauf weisen die Zahlen der roten Blutkörperchen, Hb. und Serum-Eiweißwerte unregelmäßige Schwankungen auf entsprechend den Austauschverhältnissen zwischen Blut und Gewebe und dem Abströmen des Wassers durch die Nieren.

Es werden in der 8—10stündigen Nüchternperiode sehr große Urinmengen ausgeschieden. Die Paralyse Hett. erreicht dabei das Maximum mit 1550 ccm Nüchternurin. Am Resturin erkennen wir die Flüssigkeitseinsparung des Körpers, aber diese Einsparung geht durchaus nicht parallel der Größe des Wasserverlustes in der Nüchternperiode. Auch sehen wir, daß die größte Nüchtern- als auch Gesamturinmenge (Hett.) nicht mit der größten Applikationsdosis dieser Gruppe (Büh. 2,0 ccm), sondern gerade mit der kleinsten (1,2 ccm) zusammenfällt, während umgekehrt die größte Dosis den kleinsten Nüchtern- und Gesamturin aufweist. Beim Menschen besteht also kein direktes Verhältnis zwischen der Größe der Novasurolgabe und dem diuretischen Effekt, wie ich (4) ihn beim Kaninchen fand. Der zeitliche Beginn der Diurese weist nicht solche Regelmäßigkeit auf, wie ihn Schur (3) bei Gesunden beschrieb, bei denen er meist in der 3. Stunde einsetzte. Zweimal (1 und 3) gibt die 24stündige Urinmenge die Polyurie wieder.

Das spezifische Gewicht des Nüchternurins ist stets niedrig, steigt am Ende der Nüchternperiode oder erst im Resturin an, welcher entsprechend der Wassereinsparung manchmal hoch konzentriert ist. Beachtenswert ist endlich die alkalische Reaktion des Urins, auf die später zurückgekommen werden soll. Die che-

| Datum | Zeit | Erythrocyten 000 | Ser.-Eiw. % | Urinmenge ccm | Reaktion | Spez. Gew. | Alb. | Zucker | Aceton | Acetessigsäure | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20. IV. 23. | Vor | 5480 | 8,3442 | | | | | | | | |
| | 30 Min. | 5060 | 7,8480 | | | | | | | | Inj. v. 1,2 ccm Novasurol. |
| | 90 „ | 4970 | 7,6752 | 200 | alk. | 1014 | — | — | | | |
| | 150 „ | 5090 | 7,7832 | 240 | alk. | 1010 | — | — | | | |
| | 270 „ | 5160 | 8,1277 | 240 | alk. | 1012 | — | — | | | |
| | 330 „ | | | 180 | schw. alk. | 1012 | — | — | — | — | |
| | 360 „ | 5680 | 8,1072 | | | | | | | | |
| | 480 „ | 5500 | 8,2368 | 76 | alk. | 1023 | — | — | — | — | |
| | | | Nüchternurin: | 936 | | | | | | | |
| | | | Resturin: | 245 | schw. alk. | 1028 | — | — | | | |
| | | | Gesamturin: | 1181 | | | | | | | |

1) Raummangels wegen kann nur ein Tabellenbeispiel jeder Gruppe wiedergegeben werden.

Nr. 8. Schwa., 63 J. **Tabellenbeispiel der Gruppe II.** Tabes dorsalis.

| Datum | Zeit | Hb. % | Ser.-Eiw. % | Urinmenge ccm | Reaktion | Spez. Gew. | Alb. | Zucker | Aceton | Acetessigsäure | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. V. 23. | Vor | 94 | 8,0640 | | | | | | | | |
| | 30 Min. | 80 | 7,2648 | | | | | | | | Inj. v. 2,2 ccm Novasurol. |
| | 60 „ | 79 | 7,3512 | | | | | | | | |
| | 120 „ | 72 | 7,7616 | 410 | alk. | 1010 | — | — | | | |
| | 180 „ | 88 | 7,6968 | 158 | schw. sa er | 1007 | — | — | | | |
| | 240 „ | | 7,7832 | | | | | | | | |
| | 360 „ | 95 | 7,8912 | | | | | | | | |
| | 480 „ | 95 | 8,0208 | 264 | alk. | 1009 | — | — | | | |
| | | | Nüchternurin: | 832 | | | | | | | |
| | | | Resturin: | 1075 | sauer | 1013 | — | — | | | |
| | | | Gesamturin: | 1907 | | | | | | | |

mischen und mikroskopischen Urinuntersuchungen ergaben keinen pathologischen Befund.

Novasurol wurde bei der ersten Gruppe stets intravenös gegeben.

Gruppe II. Ein direkter Zusammenhang zwischen den Blut- und Urinverhältnissen und den verschiedenen Novasuroldosen ist auch hier nicht zu finden. Bei allen Fällen dieser Gruppe war schon 30 Minuten nach der Injektion eine Blutverdünnung eingetreten, welche eher brüsker war als bei Gruppe I und etwas langsamer zurück-, resp. in Bluteindickung überging. Ebenso vermissen wir im weiteren Verlauf der Beobachtung diese unregelmäßigen Schwankungen der Blutkonzentration der ersten Gruppe. Durchweg, aber nicht immer, setzt die Diurese etwas später ein. Bei dem 51jährigen Ko. wird schon nach 30 Minuten eine erhebliche Urinmenge ausgeschieden. Die Urinmengen der 6—9stündigen Nüchternperioden bleiben hinter den Zahlen der ersten Gruppe merkbar zurück, obwohl die Polyurie in der Versuchszeit auch bei den alten Individuen eine ganz eklatante ist. Mit Ausnahme von Schwa. sparen alle Kranken in der Resturinprobe prompt Flüssigkeit ein. Die Gesamturinmenge läßt nur in 2 Fällen (8 und 10) die Polyurie erkennen. Das spezifische Gewicht des Nüchternurins ist auch hier niedrig, der Resturin nicht ganz so hoch gestellt wie bei den Kranken mittleren Alters.

Es fällt wiederum die Alkalität des Urins auf, für die keine organische Erkrankung verantwortlich gemacht werden kann.

Einmal wurden Spuren Albumen im Urin gefunden.

Novasurol wurde hier stets intramuskulär gegeben.

Gruppe III. Die Gruppe III zeigt uns die Novasurolwirkung bei Diabetikern mittelschwerer Art. Die Injektionen, allemal 2,2 ccm, wurden stets intravenös gegeben.

Eine deutliche Änderung der Blutkonzentration zeigte sich bei sämtlichen Diabetikern kurze Zeit nach der Injektion. Allmählich machte die Blutverdünnung in regelmäßigem Ansteigen einer Eindickung Platz. Serum-Eiweißwerte und rote Blutkörperchen, resp. Hb.-Werte ändern sich gleichsinnig.

Die Urinverhältnisse bei Diabetikern bedürfen einer eingehenderen Betrachtung. Bald schon nach 1, bald erst nach 3—4 Stunden setzt die Diurese ein. Die Harnmengen der Nüchternperioden weisen entsprechend dem durch die Zuckerkrankheit bedingten anders eingestellten Wasserhaushalt größere Schwankungen auf. Bemerkenswert ist, daß außer bei 11

## Tabellenbeispiel der Gruppe III.

Nr. 14. Zi., 70 J. — Diabetes mellitus.

| Datum | Zeit | Hb. % | Ser.-Eiw. % | Urinmenge ccm | Reaktion | Spez. Gew. | Alb. | Zucker % | Aceton | Acetessigsäure | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28. IV. 23. | Vor | 96 | 8,4512 | | | | | | | | |
| | 30 Min. | 81 | 7,6752 | | | | | | | | Inj. v. 2,2 ccm Novasurol. |
| | 60 „ | 83 | 7,7184 | 61 | sauer | 1016 | — | 2,5=1,5 g | ++! | — | Durchschnittliche Urinmenge der Vortage = 1800 ccm, mit 37,5 g Zucker. |
| | 120 „ | 89 | 7,5672 | | | | | — | | | |
| | 240 „ | 90 | 7,9344 | 268 | sauer | 1010 | — | — | — | — | |
| | 360 „ | 95 | 7,9560 | 317 | sauer | 1011 | — | — | — | — | |
| | 450 „ | 94 | 8,1288 | 210 | sauer | 1010 | — | — | — | — | |
| | 510 „ | 86 | 8,6428 | 161 | sauer | 1012 | — | — | — | — | |
| | | | Nüchternurin: | 1017 | | | | | | | |
| | | | Resturin: | 520 | sauer | 1020 | — | — | — | — | |
| | | | Gesamturin: | 1527 | | | | | | | |

niemals die 24stündige Urinmenge trotz des Diuretikums die Urinmenge der Vortage erreichte. Die Nüchternurinmengen waren außer bei 11 nicht größer als die bei den Nichtdiabetikern der Vorgruppen. Auch bei den Zuckerkranken war die Flüssigkeitseinsparung des Körpers am Resturin zu erkennen. Daß hier bedeutende Umwälzungen im Diabetikerorganismus vor sich zu gehen scheinen, sehen wir daraus, daß einmal sowohl die prozentuale als auch die Gesamtzuckermenge im Urin bei Fall 12—15 rapid abnimmt, bei 3 Fällen der Zucker sogar vollkommen schwindet und über die Nüchternperiode hinaus bis zum anderen Morgen im Urin negativ bleibt. Dabei holten die Kranken nach Beendigung der Versuchszeit die ausgefallenen Mahlzeiten reichlich nach. Auch am folgenden Tag blieb oft noch die Zuckerausscheidung hinter der der Vortage zurück. Dieses Zurückgehen des Harnzuckers bei Zuckerkranken auf Novasurol hin fiel schon Schur (8) auf.

Eine Ausnahme macht Wo. (11), als er zum erstenmal ein halbes Jahr vor der 2. Untersuchung in meine Behandlung kam. Bei ihm überstieg damals sowohl die Gesamturinmenge als auch die Gesamtzuckermenge die der Vortage beträchtlich. Die polyurische Wirkung ist an der Versuchs-, Rest- und Gesamttagesurinmenge ersichtlich.

Die Kranke Zi. war uns einige Tage vorher in hochgradig acidotischem Zustand eingeliefert worden. In dem Urin der dem Versuchstag vorangegangenen Nacht, ebenso in der ersten Urinportion nach Novasuroleinspritzung wurden Acetonkörper chemisch nachgewiesen, dann aber, 4 Stunden nach der Injektion, verschwanden Aceton und Acetessigsäure aus dem Harn und wurden bis zum anderen Morgen nicht mehr gefunden. Auch die Ausatmungsluft verlor den Acetongeruch.

Sehen wir uns die Harnreaktion bei den Diabetikern an, so ist auch hier wieder die überwiegende Alkalität des Urins in die Augen fallend. Bei der Acidose Zi. aber herrscht andauernd saure Reaktion

Gruppe IV. Verfolgt man die fortlaufenden Serum-Eiweiß- und Hb.-Werte, so erkennt man auch hier die schon nach $^1/_2$ Stunde eingetretene Blutverdünnung. Bei 16 und 17 sind im Gegensatz zu den vorangegangenen Gruppen, bei denen keine pathologischen Wasserretentionen vorlagen, die Nüchternurinportionen klein, dagegen die Restportionen groß. Im ganzen wird etwa 2—4mal soviel Urin ausgeschieden als an den Vortagen. Bei 15 und 16 trat außerdem eine heftige Diarrhöe auf, die nach 24 Stunden von selbst

## Tabellenbeispiel der Gruppe IV.

Nr. 16. Me., 64 J. — Herzinsufficienz, Stauungsorgane, Hydrops gravis, Cystitis.

| Datum | Zeit | Hb. % | Ser.-Eiw. % | Urinmenge ccm | Reaktion | Spez. Gew. | Alb. % | Zucker % | Aceton | Acetessigsäure | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. IV. 23. | Vor | 68 | 5,5532 | | | | | | | | |
| | 30 Min. | 60 | 5,2262 | | | | | | | | Inj. v. 2,2 ccm Novasurol. |
| | 90 „ | | 5,2480 | | | | | | | | Sediment: Viel Stäbchen, einige Platten- und Spindelepithel. Leuk., hyal. Zylinder vereinzelt. |
| | 150 „ | | | 150 | sauer | 1009 | 0,35 | | | | |
| | 180 „ | 55 | 5,5096 | | | | | | | | |
| | 240 „ | 56 | 5,4442 | | | | | | | | |
| | 300 „ | | | 242 | schw. alk | 1006 | 0,05 | — | — | — | |
| | 360 „ | 71 | 5,4661 | | | | | | | | |
| | 510 „ | 72 | 5,3570 | | | | | | | | |
| | Nüchternurin: | | | 292 | | | | | | | |
| | Resturin: | | | 775 | alk. | 1009 | 0,05 | — | — | — | Leuk. u. Plattenepith. Keine Zyl. Keine roten Blutkörperchen. |
| | Gesamturin: | | | 1067 | | | | | | | Urinmenge der Vortage 3—400 ccm pro die. |

vollkommen verschwand, ohne daß Blut im Stuhl nachgewiesen worden war. Bei diesen Kranken nahm das Körpergewicht auch bedeutend mehr ab, als durch die Harn- und Stuhlentleerungen zu erklären war, so daß eine Ableitung des Wassers auf den Darm, resp. durch Haut und Lungen angenommen werden mußte. Der prozentuale Albumengehalt des Urins nahm ab.

Fra. verlor die anfangs positive Zuckerreaktion im Urin.

Da es sich um weit fortgeschrittene Krankheitsfälle handelt, ist der nicht ganz so starke diuretische Effekt zu verstehen. Ein Entwässerungsversuch mit anderen Diuretika fiel gänzlich negativ aus. Bei 17 reagierte der Urin sauer, bei 16 und 18 bestand eine organische Blasenerkrankung. Das spezifische Gewicht war in der Nüchtern- und Restperiode niedrig.

Erinnern wir uns, daß an den vorangegangenen Krankenfällen uns fast immer wieder die basische Urinreaktion begegnete, und bringen wir dies in Zusammenhang mit dem Schwinden der Acetonkörper während der Nüchternzeit bei einer Acidose, so möchte man der Annahme Geltung geben, daß die Novasurolwirkung mit einer Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts im Blut einhergeht. Am wahrscheinlichsten ist wohl, daß es sich um eine vorübergehende Hyperkapnie handelt; denn eine Beeinflussung der gesunden Niere durch Pharmaka, aus dem ihr im Blut zur Verfügung stehenden Angebot nach Belieben eine Ionenart (hier basische) überwiegend auszuscheiden, ist bis jetzt nicht bekannt. Wohl wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, (Straub und Kl. Meier (9), Beckmann (10) u. a.), daß die kranke Niere in ihrer Funktion so gestört sein kann, daß sie die Fähigkeit je nach Bedarf saure oder basische Valenzen vermehrt auszuscheiden verlieren kann, wodurch dann, durch Retention dieser, eine Störung des eukapnischen Zustandes hervorgerufen wird.

Von größtem Interesse bei dieser Wirkung des Novasurols auf die Aciditätsverhältnisse der Körpersäfte sind uns ähnliche Beobachtungen von W. H. Veil (11) nach Koffeingaben beim Menschen. Veil suchte sich durch Messung der Wasserstoffionenkonzentration im Urin und der $CO_2$-Spannung der Ausatmungsluft, welche ein Maß für die arterielle Kohlensäurespannung des Blutes ist, Einblick in die Ionenverschiebungen des Körpers zu verschaffen. Er fand nach Koffein eine Zunahme der $p_H$-Werte im Urin entsprechend dem Ansteigen der basischen Wertigkeiten desselben und eine Abnahme der alveolären $CO_2$-Spannung als Ausdruck für die erregende Wirkung des Koffeins auf das Atemzentrum. Die durch die ver-

mehrte $CO_2$-Abgabe durch die Lungen freiwerdenden alkalischen Valenzen des Blutes erklärten Veil nur teilweise die Alkaliurie, da diese den erregenden Einfluß des Koffeins auf das Atemzentrum weit überdauerte. Veil glaubte die durch Koffein bewirkten Zustandsänderungen der Blutkolloide mit der Alkaliurie in Zusammenhang bringen zu müssen. Es soll nach ihm Alkaliurie mit einer Entquellung der Bluteiweißkörper, wie sie nach den Viskositätsmessungen Ellingers (12) Koffein hervorruft, parallel gehen.

Kommen wir zur Erklärung der alkaliurischen Wirkung des Novasurols zurück, so ist zunächst eine Wirkung auf das Atemzentrum als Ursache einer etwaigen Abnahme der $CO_2$-Spannung bisher nicht bekannt. Dennoch muß aus verschiedenen Gründen die Möglichkeit einer zentralen Wirkung des Novasurols in Betracht gezogen werden. Folgende Überlegungen mögen dies erklären: Wenn auch bereits von anderer Seite (Schur (8)) der die Zuckerausscheidung des Diabetikers herabsetzende Einfluß des Novasurols gefunden wurde, so sind nennenswerte Änderungen des Blutzuckerspiegels nicht beschrieben worden. Es sei aber hier gleich vorweg genommen, was ausführlich einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben soll, daß ein Einfluß auf den Blutzuckerspiegel sehr wohl besteht, und daß sich unter bestimmten Umständen sehr gut meßbare Änderungen im Zuckergehalt des Blutes feststellen lassen. Ob dieser Einfluß zentraler oder peripherer Art ist, sei vorerst nicht mit Sicherheit entschieden.

Ein weiteres Moment läßt uns an eine zentrale Wirkung des Novasurols denken: Es ist bekannt, daß Atropin die Novasuroldiurese hemmt; Saxl und Heilig (13) haben diese Atropinwirkung auf eine Beeinflussung der Nierentätigkeit bezogen, dagegen denkt E. Fodor (14) mit Recht daran, daß Atropin und Novasurol vielleicht am gleichen zentralen Nervenzentrum angreifen könnten. Er hält es für möglich, daß die Gewebe nicht direkt durch Novasurol beeinflußt werden, sondern auf dem Umweg über einen Zentralapparat, ebenso wie etwa dem Wasser- und Kochsalzwechsel beim Diabetes insipidus regelnde Zentra übergeordnet sind.

Die einfachste Erklärung für die alkaliurische Wirkung des Novasurols ist die Annahme, daß mit dem Wasser und Kochsalz, welches nach Novasurol aus dem Gewebe zum Blut fließt, auch basische Wertigkeiten, vor allem Karbonate, dem Blute zufließen, die die vorübergehende Hyperkapnie hervorrufen. In eben demselben Umstande sieht Veil die Ursache für die auf den Aderlaß eintretenden Ionenaciditätsverschiebungen im Urin nach der

alkalischen Seite. Besteht diese Annahme zu Recht, so ist sie ein neues Beweismittel für die das Gewebseiweiß entquellende Wirkung des Novasurols.

Um einen Einblick in die Ionenverschiebungen im Blute nach Novasurol zu erhalten, wurde bei einer Anzahl von Gesunden und Kranken der Natriumbikarbonatgehalt des Blutes nach der Methode von Rohonyi (15) titrimetrisch bestimmt. Dabei ergaben sich Schwankungen in den erhaltenen Werten vor und nach der Einspritzung, die von der Zeit der Blutentnahme, von der Größe der Novasurolgabe und dem Zustand des Organismus abhängig waren. Teilweise wurden die Erwartungen bestätigt, d. h. die Alkalireserve des Blutes nahm zu, manchmal wurde keine wesentliche Änderung oder sogar das entgegengesetzte Resultat gefunden. Die Untersuchungen sind an Zahl zu gering, um sichere Schlüsse zuzulassen, außerdem ist die Rohonyi'sche Methode auf ihre Brauchbarkeit noch nicht genügend geprüft. Es werden die Versuche durch Bestimmung der $CO_2$-Vol.-% im Blut nach Barcroft (16) und gleichzeitige Festlegung der jeweiligen $CO_2$-Spannung wiederholt, wodurch ein zuverlässiger Maßstab für die Alkalireserve des Blutes ermöglicht wird.

## Zusammenfassung.

Novasurol ruft beim Menschen und Tier eine oft sehr bald eintretende Hydrämie hervor, welche meist nur kurze Zeit andauert und auf sekundäre Faktoren hin einer Bluteindickung Platz macht. Novasurol greift also extrarenal an.

Es folgt der Injektion eine Polyurie, die bei Individuen mittleren Alters häufig intensiver ist als bei physiologisch alten Personen, bei welchen sie durchweg etwas später einsetzt und eher etwas länger anhält.

Fast regelmäßig spart der Körper, auch bei den alten Individuen, in der zweiten Tageshälfte Flüssigkeit ein. Entsprechend verhalten sich die Urinkonzentrationen.

Nur durch genaue Überwachung der zeitlichen Effekte läßt sich die Novasurolwirkung richtig beurteilen.

Bei Schwerkranken mit enormen Wasserretentionen überstieg die Harnmenge die der Vortage um das 3—4fache, dagegen war hier die polyurische Wirkung mehr auf die Resturinperiode verteilt. Zweimal wurden beträchtliche Wassermengen auf extrarenalem Wege, teils durch Ableitung auf den Darm teils durch Haut und Lungen, ausgeschieden.

Bei Diabetikern trat ein Schwinden, resp. eine Herabsetzung der Zuckerausscheidung, welche auch am Nachtag noch anhielt, in Erscheinung.

Die Betrachtung der Urinreaktion ließ einen Einfluß auf das Säure-Basengleichgewicht des Blutes im Sinne einer Zunahme der Alkalireserve vermuten, welche möglicherweise auf die mit dem Gewebswasser ins Blut gespülten Karbonate zurückzuführen ist.

## Literaturverzeichnis.

1. E. P. Pick u. H. Molitor, Wiener klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 17, S. 389, 1922. — 2. C. Schlayer, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildg. Aprilheft 1923. — 3. H. Schur, Wiener Arch. f. inn. Med. VI. Bd., S. 175, 1923. — 4. H. Bohn, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 31. Bd., Heft 3/6, 1923. — 5. W. Nonnenbruch, Münchener med. Wochenschr. Nr. 40, 1921. — 6. H. Schade, Physikal. Chemie in d. inn. Med. Verl. Steinkopff, 1920, S. 86, und H. Schade, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 14, S. 1, 1912. — 7. R. Höber, Physikal. Chemie d. Zelle u. Gewebe, Leipzig-Berlin 1914, S 342. — 8. H. Schur, (ref.) Klin. Wochenschr. Nr. 14, 1923. — 9. H. Straub, Verhandlg. d. Deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. München-Wiesbaden 1921, S. 393 und H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. Bd. 124, S. 259, 1921 u. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 208, 1922. — 10. K. Beckmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 29. Bd., Heft 5/6, 1922. — 11. W. H. Veil, Klin. Wochenschr. Nr. 44, 1922. — 12. A. Ellinger, Verhandlg. d. Deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., München 1922, S. 274. — 13. P. Saxl u. R. Heilig, Wiener Arch. f. inn. Med., Bd. 3, 5, 141. — 14. E. Fodor, Med. Klinik Nr. 20, 1923. — 15. H. Rohonyi, Münchener med. Wochenschr. Nr. 51, 1920. — 16. H. Straub, in Abderhalden's Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden, Abteilg. IV, T. 10, H. 1.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Jena.
(Direktor: Professor Dr. Stintzing.)

# Über die Verteilung der Albumine und Globuline im tierischen Organismus.[1])

Von

Priv.-Doz. Dr. **Kurt Gutzeit,**
Assistent der Klinik.

Albumine und Globuline sind die hauptsächlichsten Eiweißbestandteile des menschlichen und tierischen Organismus. Sie sind durch Verschiedenheiten des Refraktionsindex, Koagulationspunktes, der Löslichkeitsverhältnisse, Oberflächenkräfte und des Dispersitätsgrades unterscheidbar. Durch Salzfällungen sind die Globuline in zwei (Fuld u. Spiro, Pick), drei (Porges u. Spiro) und vier Fraktionen (Freund u. Joachim) zerlegt worden, während beim Albumin Guerber und F. N. Schulz durch Kristallisationsversuche zwei Fraktionen trennen konnten. Mich interessierte besonders die Verteilung der Albumine und Globuline im menschlichen und tierischen Organismus. Bei den vielen Widersprüchen über die Eiweißverteilung unter pathologischen Verhältnissen erschien mir zuerst eine Klärung der physiologischen Verteilung von Albumin und Globulin im Organismus notwendig.

Über das Albumin-Globulinmischungsverhältnis im Serum unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen berichtet Naegeli. Globulinzunahmen im Serum beobachteten Mya und Viglezio, Halliburton bei akuten Entzündungen, Limbeck und Pick bei Infektionskrankheiten, Epstein bei Herz-Lungen- und lokalen Nierenaffektionen, Filinski bei Leberkrebs, Loeper, Debray und Tonnes nach Röntgentiefenbestrahlungen maligner Tumoren.

Bei Vergleichen des Eiweißquotienten im Serum und Ascites fand Hoffmann reelle Differenzen, in Ascites- und Pleuraflüssigkeiten ergaben sich keine Unterschiede, Czatary konnte im Serum, Ascites,

1) Habilitationsarbeit Jena, sehr stark gekürzt.

Ödem und Urin von Nephritikern kein konstantes Verhältnis feststellen. Joachim berichtet über Unterschiede des Albumin-Globulinmischungsverhältnisses bei Ascites verschiedener Ätiologie. Javal hält die Schwankungen für zu groß, als daß ihnen diagnostischer Wert zukommen könnte.

Gleichmäßiger sind die Befunde über die Verteilung der Eiweißkörper bei immunisatorischen Vorgängen. Das Tetanustoxin, das Diphtherietoxin und ihre Antitoxine scheinen an den Globulinen zu haften (Tizzoni, Brieger, Ehrlich, Pick, Aktinson, Seng, Ide und Lamaire, Freund und Sternberg, Joachim). Auch Rhizin und Antirhizin haben Beziehungen zum Globulin (Jakoby). Globulinämie tritt bei Rotlauf- und Typhusimmuntieren (Porges und Spiro) und bei Tieren mit Pneumo- und Streptokokkeninfektionen auf (dagegen Emmerich und Tsuboi). Keine oder wenig Beziehungen haben Agglutinine, Lysine und Antitoxine zum Albumin (Pick, Schierge, Capone). Bei Immunisation gegen artfremdes Serum tritt Vermehrung des Serumglobulins ein, das Präzipitat solcher Sera enthält lediglich Globulin (Moll). Über die Antigennatur, die Präzipitation der Globuline sowie über die komplementbindende, eigenhemmende, hämolysierende Fähigkeit des Serums und ihre Beziehungen zu den Eiweißkörpern haben die Untersuchungen von Ruppel, Ornstein, Carl und Lasch interessante Ergebnisse gezeitigt (s. Originalarbeit).

Aus dieser kurzen Literaturzusammenfassung geht hervor, eine wie große Bedeutung diesen Befunden für den Immunisierungsvorgang, für unsere diagnostischen serologischen Methoden, sowie für die Richtung unseres therapeutischen Handelns bei der aktiven und passiven Immunisierung und bei der parenteralen Eiweißtherapie zukommt. Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein müssen, den Schlüssel zu finden für den Zusammenhang der im Reagenzglas erhaltenen Resultate mit den Vorgängen, wie sie sich im lebenden Organismus abspielen, um die Quelle der Abwehrbestrebungen im Körper und ihre Beeinflußbarkeit aufzudecken. Diese Frage steht im engsten Zusammenhang mit den Dispersitätsverhältnissen der Eiweißkörper im Organismus, und da dieselben beim Albumin und Globulin verschieden sind, auch mit dem Mischungsverhältnis von Albumin und Globulin nicht nur im Serum, sondern auch in den anderen Körperflüssigkeiten, wobei auch insbesondere die Gewebsflüssigkeiten mit in den Bereich der Untersuchungen einbezogen werden müssen. Dies ist bisher so gut wie nie geschehen, so daß die Frage nach der Herkunft der Eiweißkörper, ihrer Bildungsart, ihrer Verteilung und ihrem Wechsel im Organismus offen geblieben ist. Erst dann, wenn diese physiologischen Verhältnisse geklärt sind, kann man die Hoffnung haben, auch in die Veränderungen des Eiweißquotienten unter patho-

logischen Bedingungen Einblick zu gewinnen, um sie eventuell diagnostisch oder therapeutisch auszuwerten.

Große Schwierigkeiten hatte ich bei der Auswahl einer zuverlässigen Methodik für die Albumin-Globulinbestimmungen in kleinen Flüssigkeitsmengen, zumal ich bei den verschiedenen und z. T. widersprechenden Ergebnissen in der Literatur den Verdacht hatte, daß diese Widersprüche bis zu einem gewissen Grade auf der Mannigfaltigkeit der angewandten Methodik beruhen. Über meine speziellen methodischen Untersuchungen will ich an anderer Stelle berichten,[1]) hier kann ich nur sagen, daß sowohl die Rohrer'sche refraktometrisch-viskosimetrische als auch die Hirsch'sche interferometrische Methode zur Bestimmung von Albumin und Globulin unübersehbare Fehlerquellen enthält, so daß ich beide nicht anwenden konnte. Gelegentlich dieser Versuche erlangte ich einen interessanten Einblick in die Konstanz von Albuminlösungen, der eine Erweiterung unserer Kenntnisse bedeutet, daß Albumin unter gewissen Bedingungen in Globulin übergehen kann: so bei Hitzedialyse (Starke), bei Alkalisierung und Hitzewirkung von 60° oder Lebenstemperatur (Moll), beim Lagern salzhaltiger Lösungen oder bei Einwirkung des elektrischen Stromes (Ruppel und sein Mitarbeiter). Letztere Versuche wurden mir erst nach Beendigung der meinigen bekannt.

Humanes Serum, 5fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, wurde mit gleichen Volumina gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt, nach Absetzen des Globulinniederschlages vom Niederschlag abfiltriert, und das reine Albuminfiltrat in Amnionhäuten menschlicher Placenten (v. Calcar und Kapsenberg) der Dialyse unterworfen. Ich dialysierte erst ca. 2 Tage gegen fließendes Wasser von 15° C und dann noch ca. 1 Tag gegen destilliertes Wasser bis zum Schwinden der Sulfatreaktion im umgebenden Wasser. Der Globulinniederschlag wurde mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung bis zur Albuminfreiheit gewaschen, in Wasser gelöst und ebenfalls der Dialyse ausgesetzt. In den elektrolytarmen Eiweißlösungen konnte ich nach der Dialyse folgendes nachweisen:

Die Globulinlösung ließ sich durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat quantitativ enteiweißen. Sie war also albuminfrei. Die Albuminlösung jedoch ergab bei Halbsättigung mit Ammoniumsulfat einen nicht unbeträchtlichen Niederschlag, der nicht der Albuminfraktion angehören konnte, sondern der Ammoniumsulfatkonzentration entsprechend zur Globulinfraktion gerechnet werden mußte. Es mußte also während der Dialyse bei 15° C ein Übergang von Albumin in Globulin stattgefunden haben.

Somit vermögen sich auch ohne Temperatureinflüsse oder sonstige eingreifende Maßnahmen Albuminlösungen innerhalb 2—4 Tagen spontan in Globulin umzuwandeln.

Ich benutzte zur Bestimmung von Globulin und Albumin folgende Methode: Nach Hopkins und Pinkus, nachgeprüft durch Porges und Spiro fallen aus Eiweißlösungen Globuline bei Halbsättigung mit wasserfreiem Natriumsulfat bei 30° C und die Albumine bei Ganzsättigung quantitativ aus.

Ich brachte gleiche Volumina stark verdünnter Eiweißlösung und warm-

1) Zeitschr. f. die gesamte experiment. Med.

gesättigter Natriumsulfatlösung im Brutschrank bei 30° zusammen, ließ bis zur guten Abscheidung des Niederschlages stehen, filtrierte dann durch angewärmte gehärtete Filter im Brutschrank und wusch den Niederschlag mit halbgesättigter Natriumsulfatlösung so lange aus, bis Eiweiß nicht mehr ins Filtrat ging. Der Niederschlag wurde alsdann mit am besten etwas erwärmtem Wasser, dem zuletzt Spuren von Alkali zugesetzt wurden, auf dem Filter quantitativ gelöst und die so erhaltene Globulinlösung zur Mikrokjeldahlbestimmung verwandt. So konnte der Globulinstickstoff bestimmt werden. Für die Gesamteiweißbestimmung wurden die Eiweißlösungen mit Natriumsulfat in Substanz im Brutschrank bei 30° C bis zur Sättigung versetzt und dann wie bei der Globulinbestimmung weiter behandelt.

Diese Methode lieferte mir sowohl gut vergleichbare Werte, als auch, wie ich annehme, Resultate, bei denen möglichst alle Fehlerquellen ausgeschaltet sind. Die Natriumsulfatfällung geht mit dem von Hofmeister und Pohl angegebenen Verfahren der Ammoniumsulfattrennung von Albumin und Globulin, das von Kauder und vielen anderen genaue Nachprüfungen erfahren hat, konform, wie die eingehenden Untersuchungen von Hopkins und Pinkus und die Nachprüfungen der Fällungsgrenzen von Porges und Spiro ergeben haben. Die Methode hat ferner den Vorteil, daß man die ungenauen gewichtsanalytischen Eiweißbestimmungen umgehen und anstatt dessen die viel genaueren Kjeldahlbestimmungen anwenden kann, bei denen die Eiweißumrechnung mit dem Faktor 6,25 zwar einen kleinen Fehler bedeutet, weil die einzelnen Fraktionen in ihrem Stickstoffgehalt ein wenig differieren. Dieser Fehler ist jedoch so gering, daß er in die Fehlergrenzen der Methode ($\mp$ 3 %) selbst hineinfällt, und kann somit vernachlässigt werden. Man kann hiermit sehr geringe Eiweißmengen, entsprechend ca. 0,1 mg N, genau analysieren.

Wie eingangs erwähnt, sind die Ergebnisse über die Albumin-Globulinverteilung im Organismus, wie sie in der Literatur niedergelegt sind, schon unter physiologischen Verhältnissen nicht eindeutig genug, als daß sie für pathologische Bedingungen eine Grundlage für Schlüsse irgendwelcher Art bilden könnten.

Das was physiologisch über die Verteilung von Albumin und Globulin bekannt ist, will ich im folgenden kurz zusammenfassen.

Den größten Teil der Eiweißkörper im tierischen Organismus stellt das Globulin dar (Neumeister), und das Verhältnis der Serumeiweißkörper schwankt bei den einzelnen Tierspezies beträchtlich. Die folgende Skizze möge diese Verhältnisse beleuchten.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Menschenserum | 1,0 | Glob. | : 1,51 | Alb. | (Hammerstein, Lewinski) |
| Schafserum | 1,0 | „ | : 1,28 | „ | (Lewinski) |
| Schweineserum | 1,0 | „ | : 1,49 | „ | |
| Hundeserum | 1,0 | „ | : 1,50 | „ | |
| Kaninchenserum | 1,0 | „ | : 2,50 | „ | |
| Hühnerserum | 1,0 | „ | : 0,85 | „ | (Lewinski, Burckhardt) |
| Rinderserum | 1,0 | „ | : 1,26 | „ | |

Kaltblüter besitzen am wenigsten Albumin im Serum (Halliburton). Mehrfach untersucht und bestätigt wurde Globulinvermehrung im Serum von Hungertieren. So fand Tiegel im Schlangenserum während des Hungerns nur noch Globulin. Salvioli konnte unter gleichen Bedingungen bei Hunden zweimal eine Paraglobulinvermehrung, viermal keine Veränderung im Serum feststellen, während dreimal in der Halslymphe etwas mehr Globulin gefunden wurde als im Serum und im Chylus. Auch Burckhardt sah eine Vermehrung der Globuline bei Hungerhunden. Seine Versuche sind wegen ungenügender Fällung der Globuline mit $CO_2$ nicht eindeutig und ebensowenig wie die Nachprüfung von Wallerstein, der vorher größere Aderlässe machte, von verwertbarer Bedeutung. Wichtig ist, daß Lewinski bei Hungerhunden viermal eine Globulinzunahme im Serum konstatieren konnte, während nach Fleischfütterung dreimal (von vier Versuchen) eine Albuminvermehrung erfolgte; bei Giethens fiel dieselbe aus, trat dagegen bei Brotfütterung ein. Wurden bei guter Fütterung Hunden Blutentziehungen gemacht, so kam es zweimal zu einer Vermehrung der Albumine im Serum, während bei Kaninchen ähnliche Veränderungen nicht beobachtet werden konnten. In neuerer Zeit sah Robertson (mit eigener Methodik) die Totaleiweißmenge im Serum von Hungertieren gegenüber Futtertieren erhöht. Dabei stieg das Verhältnis von Albumin : Globulin bei Kaninchen, Rind und Pferd und erhielt bei Ratten und Hunden eine deutliche Abschwächung.

Alle diese Ergebnisse sprechen für einen gewissen Einfluß der Ernährung auf das Albumin-Globulinmischungsverhältnis, doch lassen sich irgendwelche Schlüsse hieraus nicht ableiten, weil einerseits die Zahl der Versuche zu gering ist, andererseits die Methodik nicht einheitlich war.

Eine zweite des öfteren in Angriff genommene Frage betrifft die Änderung der Verteilung der Eiweißkörper im Blut nach Blutentziehungen. Die Versuche von Giethens waren schon erwähnt. Im Gegensatz zu ihnen konnte Burckhardt bei Blutentziehungen keine konstanten Albumin-Globulinverschiebungen feststellen. Möglicherweise sind diese Differenzen durch einen verschiedenen Fütterungszustand der Tiere zu erklären. In ähnlicher Richtung, aber unter Verwendung einer anderen Versuchsanordnung liegen die folgenden Experimente.

Henry und Mayer entzogen Hunden in Abständen von 10—30 Minuten Blut und ersetzten jedesmal die konstatierte Gewichtsabnahme durch 0,8 %ige Kochsalzlösung, in anderen Versuchen infundierten sie gleichzeitig 0,8 %ige Kochsalzlösung bei kontinuierlichen Aderlässen und erhielten schließlich eine reine Albuminlösung. Morawitz entnahm kleineren Hunden möglichst große Blutmengen und ersetzte diese durch Infusion einer Blutkörperchenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 3 % Gummi arabicum. Er konnte bei dieser Prozedur die Tiere bis zu drei Tagen am Leben erhalten und fand in den ersten 3—8 Stunden in den diesen Tieren in Abständen entnommenen Blutproben eine Vermehrung der Serumalbumine, der späterhin eine zum Teil überschießende Globulinzunahme folgte. Inagaki hat

dann in einer großen Versuchsreihe Kaninchen 1,9—2,5 % ihres Körpergewichtes an Blut entzogen und durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung eine Verdünnung des zurückgebliebenen Blutes von ca. 30 % erreicht. In anderen Versuchen wurden Infusionen von Kochsalzlösung unterlassen. Außer Albumin-Globulinbestimmungen wurden Untersuchungen des Blutkörperchenvolumens, der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins angestellt mit der Absicht, die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Blut und Lymphe resp. Gewebe zu studieren. Er beobachtete bei diesen größeren Aderlässen an Kaninchen mit und ohne Kochsalzinfusion deutliche Verschiebungen im Albumin-Globulinverhältnis, und zwar so, daß in den ersten 5 Stunden nach dem Aderlaß das Albumin weniger abnimmt als das Globulin, während nach 1—2 Tagen eine Globulinzunahme mit einer Albuminverminderung erfolgt. Das Verhältnis von Albumin : Globulin erreichte seinen Anfangswert erst nach vollkommener Regeneration der Erythrocyten. Zur Zeit des steigenden Albumin : Globulinverhältnisses im Anfang erfolgte eine Abnahme des Blutfarbstoffquotienten sowie eine Volumenverminderung der Erythrocyten. Diesen interessanten Befunden, deren Besprechung ich später im Zusammenhang mit den meinigen bringen werde, stehen Resultate gegenüber, die in letzter Zeit von Smith, Belt und Wipple an Hunden erhalten wurden. Den Tieren wurden größere Plasmamengen entzogen und nachfolgend Blutkörpercheninfusionen mit Locke'scher Lösung gemacht. Es fand in 2—7 Tagen eine Regeneration der bis auf 1 % verminderten Plasmaeiweißkörper statt, ohne daß Verschiebungen im Albumin-Globulingleichgewicht festgestellt werden konnten.

Diesen Ergebnissen, die kein einheitliches Bild boten, stellte ich eine Versuchsreihe an 7 Kaninchen gegenüber. War die Frage in den soeben erwähnten Versuchen nach der Herkunft von Albumin und Globulin im tierischen Serum ungelöst geblieben, und der Hauptwert auf die Flüssigkeits- und Eiweißverschiebungen zwischen Blut und Gewebe gelegt worden, so waren die Versuche doch insofern angreifbar, als bei lebenden Tieren recht eingreifende Maßnahmen in der unmittelbaren Umgebung der so labilen roten Blutkörperchen vorgenommen wurden, deren gleichzeitiges Mitwirken an dem Eiweißersatz nur von Inagaki in Erwägung gezogen wurde. Ich wollte nun mit einer möglichst einfachen Methodik prüfen, wie sich realiter die Verteilung der Albumine und Globuline im Tierserum zu dem Mischungsverhältnis der Eiweißkörper in der Gewebsflüssigkeit verhält, d. h. in der Flüssigkeit, die nicht als Lymphe in einem vorgebildeten Röhrensystem schon einen langen Weg von ihrem Ursprung zurückgelegt hat und mannigfachen Einflüssen während dieser Zeit ausgesetzt war, sondern der sog. Beginnlymphe, wie sie sich zwischen den Gewebszellen in den Intercellularräumen findet. Da man solche Flüssigkeit unter physiologischen Verhältnissen nicht gewinnen kann, hatte ich die Vor-

stellung, daß man bei Durchspülung von Tieren mit physiologischen Salzlösungen bis zur möglichst vollkommenen Blutleere nach Auswaschung des vorgebildeten Gefäßsystems schließlich eine Flüssigkeit erhalten muß, welche frei von Serumbestandteilen in starker Verdünnung mit physiologischer Salzlösung die Gewebsflüssigkeiten zutage fördert. Es mußte dabei natürlich sehr schonend vorgegangen werden, damit es nicht zu wesentlichen Zellzerstörungen kam, die die Resultate hätten trüben können. So mußte z. B. der Druck, mit dem die Spülflüssigkeit infundiert wurde, sich in möglichst niedriger Höhe halten, es mußte als Spülflüssigkeit eine möglichst körperähnliche physiologische Salzlösung von Körpertemperatur verwandt werden, kurz alle zellschädigenden oder zerstörenden Einflüsse möglichst ferngehalten werden.

Ich verwendete aus Mangel an einer genügenden Anzahl anderer Tiere Kaninchen mittleren Gewichtes. In leichter Äthernarkose legte ich Carotis und V. jugularis externa der einen Halsseite frei und band mit der Richtung zum Herzen je eine Kanüle ein, nachdem das kopfwärts gerichtete Ende der Gefäße unterbunden war. Sodann schloß ich an die in der Vene steckende Kanüle einen mit einem Irrigator verbundenen Schlauch an. Als Spülflüssigkeit verwendete ich anfangs Tyrodé'sche Lösung, später, weil die Ergebnisse dieselben blieben, der Bequemlichkeit halber 0,9 %ige Kochsalzlösung und öffnete gleichzeitig die Vene und die Arterie, so daß die Spülflüssigkeit unter gelindem Druck (durchschnittlich 180—200 mm $H_2O$) einfloß, während sich aus der Carotis reines Blut im Strahl entleerte. Einige Male reichte der Druck der Spülflüssigkeit nicht aus, um den Spülstrom zu erhalten, so daß ich gezwungen war, den Herzbeutel zu öffnen und manuell am Herzen selbst zu pumpen. Die Tiere lebten nach der Operation noch 10—35 Minuten im Durchschnitt, während das Herz häufig noch länger schlug, nachdem die Atmung schon vorher sistiert hatte. Bei den ersten Versuchen erfolgte in den ersten 10 Minuten ein Gefäßkrampf, der vorübergehend die Spülung behinderte; durch kurze Einatmung von Amylnitrit bei den letzten Atemzügen konnte ich diesem Hindernis begegnen. Alle aus der Carotis fließende Flüssigkeit vom reinen Blut bis zu einer zuletzt erhaltenen wasserklaren eiweißarmen Salzlösung wurde aufgefangen, in großen Zentrifugengläsern durch Zentrifugieren von ihren Zellbestandteilen getrennt und bis zur Verarbeitung nach oben angegebener Methode im Eisschrank aufbewahrt.

Im folgenden seien die speziellen Versuchsprotokolle wiedergegeben. Ich muß mich der geforderten Kürze wegen darauf beschränken, zwei dieser Protokolle als Beispiel zu bringen. Sechs von den angestellten Versuchen sind in ihren Ergebnissen vollkommen gleichmäßig ausgefallen, der siebente mißglückte, weil es mir nicht gelang, das betreffende Tier vollkommen zu entbluten.

1. Beispiel: Versuch 3.

♂ Kaninchen: 1800 g Körpergewicht. Seit 96 Stunden nüchtern. Leichte Äthernarkose. Bei den letzten Atemzügen Einatmen von Amylnitrit. Spülung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung.

| Lfde. Nr. | Zeit | Art der untersuchten Flüssigkeit | Gesamt-Eiweiß % | Proz.-Gehalt am Gesamt-Eiweiß | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Glob. | Alb. | |
| 1. | $9^{35}$ | Blutserum | 5,838 | 32 | 68 | $10^{10}$ Exitus |
| 2. | $10^{20}$—$11^{10}$ | Spülflüssigkeit | 0,067 | 42 | 58 | Seit $10^{00}$ Anschwellen des Leibes |
| 3. | $10^{40}$—$11^{00}$ | Ascites | 0,034 | 44 | 56 | |
| 4. | $12^{56}$—$1^{05}$ | Spülflüssigkeit | 0,00261 | 89 | 11 | |
| | | Leberstückenauszug | 0,312 | 88 | 12 | |
| | | Muskelstückenauszug | 0,747 | 53 | 47 | nicht ganz blutfrei |
| | | Nierenstückenauszug | 0,181 | 64 | 36 | |

In diesem wie in allen 6 gelungenen Versuchen sahen wir, daß die nach $3^1/_2$ stündiger Spülung erhaltene verdünnte Eiweißlösung prozentual viel mehr Globulin enthält als das ursprüngliche Serum. Der Tod des Tieres erfolgte 35 Minuten nach Beginn der Spülung. 10 Minuten vorher begann der Leib des Tieres zu schwellen. Es wurde zur Zeit der zweiten Entnahme die angesammelte Ascitesflüssigkeit durch Punktion entfernt, um festzustellen, ob vielleicht die hier entwichene Flüssigkeit eine andere fraktionelle Zusammensetzung aufwies als die gleichzeitig aufgefangene Spülflüssigkeit und zu erkennen, ob möglicherweise die eine der Proteinkomponenten leichter aus den Gefäßen austritt als die andere, wie das A. Schmidt für Pergamentpapier und Gottwald bei der Diffusion durch den Urether von Tieren für das Albumin fanden. Davon kann jedoch hier nicht die Rede sein, weist doch der Eiweißquotient in der Ascitesflüssigkeit den gleichen Wert auf wie die gleichzeitig erhaltene Spülflüssigkeit. So kann also die in der Spülflüssigkeit zum Ausdruck kommende Globulinvermehrung nicht etwa ihren Grund in einer Abwanderung des Albumins aus den Gefäßwänden haben. Nach Beendigung der Durchspülung wurden Leber, Niere und ein Teil der Muskulatur mit glatten Schnitten in grobe Stücke zerlegt und in physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen. Nach $2-3 \times 24$ Stunden Eisschrankaufenthalt wurden die eiweißreichen Organstückenauszüge durch

durch scharfes Zentrifugieren von suspendierten Zellbestandteilen befreit und nach der oben angegebenen Methode zur Untersuchung des Globulin- und Gesamteiweißstickstoffes weiter behandelt. Wir hatten bei dieser groben Zerteilung der Organe die Absicht, möglichst wenig Zellen zu zerstören und möglichst viel Intercellularräume zu eröffnen, so daß wir annehmen, daß das Eiweiß dieser Organstückenauszüge sich vornehmlich aus dem Eiweiß zusammensetzt, das in der Gewebsflüssigkeit zwischen den Zellen vorhanden ist. Es fand sich im Leberstückenauszug eine Eiweißlösung, die das gleiche Mischungsverhältnis der Eiweißkörper aufweist wie in der zuletzt erhaltenen Spülflüssigkeit, deren prozentualer Globulingehalt also viel höher ist als im ursprünglichen Serum. Auch im Nieren- und Muskelstückenauszug überwiegt der prozentuale Globulingehalt den des Serums, ist jedoch geringer als der im Leberstückenauszug und in der letzten Spülflüssigkeit. Das war bei den meisten Versuchen zu beobachten und liegt wohl daran, daß es nicht immer gelang, Nieren und Muskulatur vollständig zu entbluten. Zurückbleiben von Blut muß das Resultat dieser Eiweißauszüge natürlich in der Richtung der Eiweißkörperverteilung im Serum beeinflussen.

Beispiel 2: Versuch 7.

♀ Kaninchen: 2000 g Körpergewicht. Bis zuletzt reichlich gefüttert. Äthernarkose. Kurz vor Atemstillstand Einatmung von Amylnitrit. Spülung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung. Brustkorb eröffnet, am Herzen manuell gepumpt.

| Lfde. Nr. | Zeit | Art der untersuchten Flüssigkeit | Gesamt-Eiweiß % | Proz.-Gehalt am Gesamt-Eiweiß | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Glob. | Alb. | |
| 1. | $9^{45}$ | Blutserum | 5,138 | 44 | 56 | $9^{45}$ Exitus |
| 2. | $11^{15}$—$11^{23}$ | Ascites | 0,270 | 46 | 54 | $10^{10}$ Schwellung des Leibes |
| 3. | $11^{30}$—$11^{55}$ | Spülflüssigkeit | 0,0280 | 63 | 37 | |
| 4. | $12^{35}$—$1^{05}$ | „ | 0,0116 | 84 | 16 | |
| | | Nierenstücken-auszug | 0,179 | 61 | 39 | |
| | | Leberstücken-auszug | 0,191 | 68 | 32 | |
| | | Leberbrei-auszug | 0,119 | 81 | 19 | |
| | | Muskelstücken-auszug | 0,362 | 43 | 57 | ziemlich blut-haltig |
| | | Muskelbrei-auszug | 0,186 | 75 | 25 | |
| | | Hämoglobinlösg. | 3,166 | 30 | 70 | |

Bezüglich der wachsenden Globulinvermehrung im Laufe der Durchspülung besteht auch in diesem Versuch eine absolute Kongruenz mit den vorhergehenden. Nieren- und Leberstückenauszug haben eine annähernd gleiche prozentuale Globulinkonzentration, die um ca. 20 % höher ist als die des Serums. Der Auszug der nicht genügend entbluteten Muskelstücke zeigte ein dem Serum gleiches Albumin-Globulinmischungsverhältnis. Um zu prüfen, inwieweit die aus den grob zerschnittenen Organen erhaltenen Eiweißkörper von dem Organzelleiweiß abhängig sind, habe ich in zwei Versuchen Leberstücke und einen Teil der Muskulatur durch Wiegen und Quetschen zu einem möglichst feinkörnigen Brei zerkleinert und diesen Brei ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. In diesem Versuch lieferte der Organbreiauszug von Leber und Muskulatur einen viel globulinreicheren Extrakt als die entsprechenden Organstückenauszüge, während bei einem anderen hier nicht im Protokoll wiedergegebenen Versuch das Albumin-Globulinmischungsverhältnis im Zelleiweiß und im Gewebsflüssigkeitseiweiß gerade entgegengesetzte Verhältnisse aufwies. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß ein Vergleich der Verteilung der Eiweißkörper zwischen Serum und Körperzellen nicht ohne weiteres angängig ist, weil ja z. B. die Eiweißkörper der Muskulatur (Myogen und Myosin) von den Serumeiweißkörpern als durchaus different zu betrachten sind. Ich habe ferner bei den letzten beiden Versuchen den bei der Koagulation erhaltenen Blutkuchen in Wasser aufgeschwemmt, so daß ich eine stark hämoglobulinhaltige Flüssigkeit erhielt, die durch Erythrocytenstromata leicht getrübt war. Nach Zufügung von Kochsalz bis zur physiologischen Besalzung und tüchtigem Schütteln wurde von den ungelösten Blutkörperchenstromata abzentrifugiert und so eine dunkelrote, eiweißreiche, klare Flüssigkeit erhalten, deren Eiweiß ja sicher vom gelösten Hämoglobin herrühren mußte. Natürlich war ein kleiner Teil Serumeiweiß auch noch zugegen. Es zeigte sich nun die interessante Tatsache, daß dieser Eiweißkörper im wesentlichen bei einer Salzkonzentration ausfiel, die für die Fällung der Albumine charakteristisch ist. Nur ein kleiner Teil (20 resp. 30 %) war wie die Globuline leicht aussalzbar.

Wenn wir nun die bei den 7 Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse vergleichen, so findet sich eine große Konstanz in der Änderung des Albumin-Globulinmischungsverhältnisses im Serum gegenüber dem der zum Schluß der Auswaschung gewonnenen Flüssigkeit. Schalten wir den einen Versuch, bei dem eine Ent-

blutung nicht gelang, aus, so fand sich in den 6 übrigen Experimenten eine relative Globulinvermehrung in der zuletzt erhaltenen Spülflüssigkeit gegenüber dem Blutserum von 24—57 %, im Durchschnitt 38 %. Da man die zuletzt erhaltene Flüssigkeit wohl annähernd als verdünnte Gewebsflüssigkeit bezeichnen kann, so muß, zumal ich keinen Grund zu der Annahme habe, daß sich an dem prozentualen Verhältnis der Eiweißkörper bei der durch die Ausspülung bedingten Verdünnung etwas ändern kann, andererseits aber auch bei der Abwanderung von eiweißhaltiger Flüssigkeit in die Körperhöhlen keine der Fraktionen ein spezifisch stärkeres Diffusionsvermögen bei unserer Versuchsanordnung aufwies, der prozentuale Gehalt an Globulin in der Gewebsflüssigkeit bedeutend größer sein als im Blutserum. An diesem unterschiedlichen Globulingehalt ändert weder das Geschlecht noch der Fütterungszustand der Tiere etwas. Wir fanden bei Männchen eine Globulinzunahme von 36 %, bei Weibchen von 39 %, bei Hungertieren eine solche von 36 %, bei Futtertieren von 38 %. Bei dem Extrakt von Gewebsstücken, dessen Eiweiß, wie wir annehmen, hauptsächlich aus den Gewebsspalten stammt, konnten wir in Leber und Niere durchweg relativ mehr Globulin nachweisen als im Serum, auch die Auszüge der intercellulären Muskelflüssigkeit zeigten in 2 Versuchen eine Eiweißkörperverschiebung zugunsten des Globulins gegenüber dem Serum. Bei allen diesen Organauszügen spielt jedoch der Grad der Entblutung für die Beurteilung des Albumin-Globulinmischungsverhältnisses eine große Rolle. Geringe Blutmengen, wie sie gewöhnlich bei unserer Versuchsanordnung in allen Organen, besonders in der Muskulatur und in der Niere zurückbleiben, beeinflussen die Resultate zuungunsten des Globulins, zumal die Eiweißkonzentration im Serum ja ca. 3000 mal größer ist als in der zuletzt erhaltenen Spülflüssigkeit. So möchte ich fast annehmen, daß das Eiweiß der Gewebsflüssigkeit fast ausschließlich aus Globulin besteht, obwohl mir ein exakter Beweis für diese Annahme nicht möglich ist. Die Extraktuntersuchung der grob zerschnittenen Organe ist sicher auch nicht geeignet, über die wahren Verhältnisse der Gewebsflüssigkeit bezüglich ihres Eiweißquotienten Aufschluß zu geben, weil eben außer der Eröffnung von Gewebsspalten auch einzelne Zellen lädiert werden und so ein wenn auch geringer Teil des Extrakteiweißes dem Zelleiweiß angehört. Zum Vergleich des Gewebsflüssigkeits- und Zelleiweißes habe ich dann in den letzten beiden Versuchen nach absichtlicher Zerstörung

einer großen Zahl von Organzellen Auszüge aus Organbrei untersucht und ganz wechselnde Resultate erhalten. Einmal war der prozentuale Globulingehalt in ihnen höher, das andere Mal niedriger als in dem Extrakt der Organstücke. Man kann danach vermuten, daß das prozentuale Mischungsverhältnis von Albumin-Globulin in der Gewebsflüssigkeit der Organe keine direkte Abhängigkeit von dem Eiweißquotienten der Organzellen hat.

Stellen wir nun die Ergebnisse unserer Versuche denen anderer Autoren mit ähnlicher Versuchsanordnung gegenüber, so ist vor allem die Differenz mit den Durchspülungsversuchen von Henry und Mayer bemerkenswert. Wurde hier bei ganz ähnlichen Manipulationen, die in allmählicher Blutverdünnung mit 0,8 %iger Kochsalzlösung unter Ablassen des Überschusses der vorhandenen Flüssigkeit bestanden, schließlich eine fast reine Albuminlösung erhalten, so konnten wir das genaue Gegenteil davon nachweisen. Woran das liegt, können wir bei der knappen Versuchsdarstellung obiger Autoren nicht beurteilen; sehr auffällig ist jedoch der Befund, daß bei dieser schließlich erhaltenen Albuminlösung eine viel höhere Koagulationstemperatur festgestellt wurde als in dem globulinreicheren Serum. Diese Tatsache widerspricht unseren Kenntnissen, wonach Albumine je nach ihrem Salzgehalt schon von 50° C an koagulieren, während bei den Globulinen der Koagulationspunkt erst bei 76—78° C gelegen ist. Morawitz fand im Serum bei plasmaarmen Tieren während der Plasmaregeneration erst schnellen Albuminersatz, später langsamere Globulinvermehrung; zu ähnlichen Ergebnissen führten die Versuche von Inagaki in oben beschriebener Versuchsanordnung. Während nun Morawitz den ersten Albuminersatz unter Heranziehung der Befunde von Henry und Mayer auf Diffusionsvorgänge zwischen der das Albumin aufspeichernden Gewebsflüssigkeit und dem Blut bezog und die spätere Globulinbildung als Neubildung ansah, fand Inagaki die zuerst erscheinende Albuminkomponente besonders in der mittleren Albuminfraktion ($^2/_3$—$^3/_4$ Ammoniumsulfatsättigung) ausfallen und hierin Unterschiede gegenüber dem Verhalten der eigentlichen Serumalbumine und Analogien zu dem Eiweißkörper der Erythrocyten. Nach unseren Ergebnissen ist nun ein Ersatz von Albumin aus der Gewebsflüssigkeit unmöglich, weil festgestellt werden konnte, daß die Beginnlymphe, wenn überhaupt, verschwindend wenig Albumin enthält. Es mußten also irgendwo anders her stammende Eiweißkörper diese

Albuminvermehrung bewerkstelligt haben. Es ist ja allgemein bekannt, wie prompt die Erythrocyten auf alle Veränderungen des osmotischen Druckes in ihrer Umgebung mit Gestaltsveränderungen wie Quellungen resp. Schrumpfungen reagieren. Wir sehen ferner beim Menschen so häufig bei Blutinfusionen Hämolyse und Hämoglobinurie auftreten, ein Beweis, daß hierbei Zerstörungen der Erythrocyten zu den gewöhnlichsten Erscheinungen gehören. Es lag somit nahe, anzunehmen, daß der Albuminersatz möglicherweise aus dem Eiweiß des Blutkörperchenplasmas stammen könnte. Das Recht zu dieser Annahme glaubten wir um so mehr zu haben, als F. N. Schulz Vorgänge beschreibt, die zeigen, wie labil im Hämoglobin der Farbstoff an den Eiweißkörper gebunden ist, so daß auch die Möglichkeit eines Eiweißverlustes der Erythrocyten ohne wesentlichen Farbstoffverlust, d. h. einer Anreicherung des Plasmas an Blutkörpercheneiweiß besteht, ohne daß es zu einer sichtbaren durch den Blutfarbstoff bedingten Verfärbung des Plasmas zu kommen braucht. Nach F. N. Schulz ist weiterhin das Globin ein Histon, also vom Serumalbumin in seiner Stellung als Eiweißkörper grundverschieden. Mit der Salzfällungsmethode kann es jedoch von den Serumeiweißkörpern nicht getrennt werden, weil es in seinem Verhalten konzentrierteren Salzlösungen gegenüber sehr variabel ist. So ist das Globin beim Pferd schon mit niedrigen Ammoniumsulfatkonzentrationen aussalzbar, während Inagaki beim Kaninchen erst bei hohen Konzentrationen eine Globinfällung erzeugen konnte. Ich habe in meinen letzten beiden Versuchen nach Art der Albumin- und Globulinfällungen mit Natriumsulfat eine aus Kaninchenblutkörperchen hergestellte Flüssigkeit untersucht, deren Haupteiweißkörper das Globin des Hämoglobins (neben etwas Serumalbumin und Serumglobulin) darstellte, und gefunden, daß hierin 70—79 % des Eiweißes in der für Albumin charakteristischen Salzkonzentration ausfiel, während das zugehörige Serum nur 60—57 % Albumin enthielt. Es ist also klar, daß für den Fall eines Übergangs von Globin ins Serum im letzteren mit der Salzfällungsmethode eine Albuminzunahme vorgetäuscht werden muß. So erklären sich dann auch wohl die von Morawitz und Inagaki erhobenen Befunde von Albuminvermehrung im Anfang nach Plasma- resp. Blutentziehungen, und berechtigen uns auf Grund unserer Ergebnisse zu dem Schluß, daß aus dem Gewebe jedenfalls keine Ergänzung des Plasmaalbumins stattfinden kann.

Wir kommen zusammenfassend zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die von einer Reihe von Autoren beobachtete Umwandlung von schwer fällbaren Serumeiweißkörpern (Albuminen) in leichter aussalzbare Proteine (Globuline) geht nicht nur bei Hitzedialyse, beim Erwärmen auf 60° C, oder Stehenlassen bei Körpertemperatur nach Alkalizusatz vonstatten, sondern, wie ich nachweisen konnte, auch während einer 2—4tägigen Dialyse gegen kaltes Wasser von 15° C.

2. Es muß davor gewarnt werden, die Ergebnisse der Albumin-Globulinbestimmungen zu vergleichen, wenn verschiedene Methoden bei der Analyse der Eiweißlösungen verwandt wurden. Insbesondere haften der viskosimetrisch-refraktometrischen und der interferometrischen Bestimmungsart Fehlerquellen an.

3. Bei Durchspülungen von Kaninchen konnte festgestellt werden, daß die Gewebsflüssigkeit wesentlich mehr Globulin enthält als das Blutserum so daß das Mischungsverhältnis von Albumin : Globulin in der Gewebsflüssigkeit annähernd umgekehrt ist wie im Serum. Weder Geschlecht noch Fütterungszustand der Tiere hat auf diese Albumin-Globulinverschiebung einen bestimmenden Einfluß. Das Verhältnis von Albumin : Globulin in der Flüssigkeit der intercellulären Gewebsspalten der einzelnen Organe scheint unabhängig zu sein von dem Verhältnis der Eiweißkörper in den Organzellen.

4. Der prozentual hohe Globulingehalt der Gewebsflüssigkeit verschließt die Möglichkeit, daß bei Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Gewebsflüssigkeit und Blut Albumine in größerer Menge ins Blut gelangen können, um einen Ersatz für entzogene Serumeiweißkörper zu liefern.

## Literatur.

Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden 11, 1910 (Samuely). — Alder, Arch. f. klin. Med. Bd. 126, 1918, S. 61. — Aktinson, Journ. of exp. Med. Bd. 5. — Brieger u. Ehrlich, Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 12. — Burckhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16, 1883, S. 322. — v. Calcar, Dialyse, Eiweißchemie u. Immunität. Leipzig, Leiden 1908. — Capone, Atti de R. accad. dei fisiocrit. i. Siena. Bd. 12, Heft 1 u. 2, 1920. — Czatáry, Arch. f. klin. Med. Bd. 48, S. 358. — Doerr u. Berger, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 93, H. 1, 1921. — Dieselben, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 96, H. 2, 1922. — Dieselben, Klin. Wochenschr. Jahrg. 1, Nr. 19, 1922, S. 949. — Emmerich u. Tsuboi, Kongreß f. inn. Med. 1892. — Epstein, Journ. of exp. Med. Bd. 17, Nr. 4, 1913, S. 444. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40, 1900, S. 266. — Ders.,

Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57, 1905, S. 39. — Filinski, zit. bei Loeper. — Freund u. Joachim, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 36, S. 407, 1902. — Freund u. Sternberg, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 31, S. 429, 1899. — Fuld u. Spiro, Zeitschr. physiol. Chemie Bd. 31, 1900, S. 132. — Fuerth, Probleme der physiol. u. pathol. Chemie, I. Bd. Gewebelehre, Leipzig 1912. — Giethens, Beitr. z. chem. Physiologie u. Pathologie Bd. 5, 1904, S. 69. — Guerber, Sitzungsber. d. physik.-med. Ges. 1894/95. — Ders. u. Michel, Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. 1895. — Hallburton, Lehrbuch der chem. Physiol. 1893. — Ders., Journ. of Physiol. Bd. 7, 1886, p. 324. — Hammarsten, Lehrb. der physiol. Chemie 1907. — Ders., Pflüger's Arch. Bd. 17, 1878, S. 413. — Ders., Erg. d. Physiol. 1. Abt. 1, S. 344. — Henry u. Mayer, Compt. rend. soc. de biol. 28. Juni 1902. — Hoffmann, Virchow's Arch. Bd 78, S. 250. — Ders., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16, 1883; Arch. f. klin. Med. Bd. 44, S. 313. — Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. — Ders. u. Pohl, ebenda Bd. 20. — Hopkins u. Pinkus, Journ. of Physiol. XXVII, Nr. 1 u. 2, p. 57. — Hirsch, Fermentstudien. Jena, Fischer 1917. — Ders., Fermentforschung Bd. 1, H. 1, S. 33, 1914. — Ders. u. Langenstraß, Fermentforschung Bd. III, H. 1, S. 1. — Ders. u. Koehler, Fermentforschungen Bd. VI, H. 1, S. 56. — Ide u. Lamaire, Arch. f. Pharmakodynamie Bd. 6, 1899. — Inagaki, Zeitschr. f. Biologie Bd. 49, 1907, S. 77. — Jakoby, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. 1, 1902, S. 59. — Javal, Journ. de phys. et path. gén. Bd. 16, Nr. 2, 1904, S. 223. — Joachim, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93, 1903, S. 558. — Kapsenberg, Annal. de l'instit. Pasteur Bd. 35, Nr. 5, 1921, S. 338; Bd. 35, Nr. 10, 1921. — Ders., Zeitschr. f. Immunitätsforschg. u. exp. Ther. Orig. Bd. 31, H. 4 u. 5. — Kauder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 20, S. 411. — Langstein u. Mayer, Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. Bd. 5, 1914. — Lewinsky, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 100, 1903, S. 611. — Limbeck u. Pick, Prager med. Wochenschr. 1893, Nr. 12—15; Deutsche med. Wochenschr. 1894. — Loeper, Presse méd. Jg. 30, Nr. 30, 1922. — Ders. u. Tonnes, Progr. méd. Jg. 47, 1920, p. 397. — Loeper, Debray, Tonnes, Compt. rend. des scéanc. d. l. soc. de biol. Bd. 85, Nr. 25, 1921. — Moll, Hofmeister's Beitr. IV, 1904, S. 578 u. 563. — Morawitz, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 7, 1906, S. 153. — Mya u. Viglezio, Arch. ital. di clin. med. Bd. 27, 1888. — Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. IV. Aufl., 1923. — Neumeister, Lehrbuch d. physiol. Chem. 1897. — Pick, Hofmeister's Beitr. Bd. 1, 1902, S. 351. — Porges u. Spiro, ebenda Bd. 111, 1903, S. 277. — Pohl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 20, 1885, S. 426. — Rohrer, Arch. f. klin. Med. Bd. 121, 1917; Schweizer med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 22, S. 555 u. Nr. 32, S. 789. — Ruppel, Ornstein, Carl, Lasch, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, H. 1 u. 2. — Salvioli, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 269. — Schierge, Zeitschr. f. Immun.-Forschung u. exp. Ther. Orig. Bd. 29, Nr. 5, S. 527. — Schulz, F. N., Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 499. — Ders., Kristallisation von Eiweißstoffen. Fischer, Jena 1901. — Seng, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 31, 1899, S. 513. — Smith, Belt, Wipple, Americ. journ. of physiol. Bd. 52, Nr. 1, 1920, S. 54. — Starke, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 40, 1900. — Tiegel, Pflüger's Arch. Bd. 23, 1880, S. 278. — Tizzoni, Festschr. für Virchow, Bd. 3, 1891. — Wallerstein, Inaug.-Diss. Straßburg 1902.

Aus der medizinischen Klinik zu Jena.
(Vorstand: Prof. Dr. Stintzing.)

# Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Blutdrucksteigerung und Dyspnoe.

Von

Prof. **Rudolf Cobet,**
Oberarzt der Klinik.

Seitdem Sahli[1]) im Jahre 1901 den Begriff der „Hochdruckstauung" geprägt hat, wird dieser Ausdruck vielfach in der Fachliteratur gebraucht und zwar werden damit in der Regel alle Zustände bezeichnet, bei denen gleichzeitig Blutdrucksteigerung und Stauung durch Herzinsufficienz vorhanden sind. Es handelt sich dabei z. T. um Fälle, bei denen der arterielle Hochdruck — durch Nephritis, Arteriosklerose oder nervöse Einflüsse bedingt — das Primäre ist und die Insufficienz des Herzens sich erst im weiteren Verlaufe hinzugesellt hat. Daneben gibt es auch Krankheitsbilder, bei denen die Blutdrucksteigerung offenbar erst die Folge einer Herzinsufficienz darstellt, da sie mit Hebung der Herzkraft durch Digitalis wieder zurückgeht. Sahli hat bereits auf dieses Verhalten hingewiesen und nimmt an, daß in solchen Fällen der Vasomotorentonus durch Dyspnoe gesteigert werde.

Wir sehen also, daß unter dem Namen „Hochdruckstauung" bisher ihrer Entstehung nach durchaus verschiedene Krankheitszustände zusammengefaßt werden. Zur besseren Verständigung erscheint mir daher eine schärfere begriffliche Trennung in zwei Gruppen zweckmäßig. Die letztgenannte Form von primärer Herzinsufficienz mit sekundärer Blutdrucksteigerung könnte als „Stauungshochdruck", der Zustand sekundären Versagens des Herzens bei Nephritis oder Arteriosklerose dagegen als „Stauung bei Hochdruck" bezeichnet werden. Dabei muß zugegeben werden, daß es

1) Verh. des Kongr. f. inn. Med. XIX, S. 45, 1901.

auch Mischformen gibt, bei denen durch hinzutretende Herzinsufficienz eine an sich vorhandene Hypertonie noch gesteigert bzw. eine Neigung dazu erst manifest gemacht wird (vgl. Frehse).[1])

Hier beschäftigt uns nur der „Stauungshochdruck".

Zunächst fällt auf, daß seit den Ausführungen von Sahli das Krankheitsbild verhältnismäßig selten Gegenstand wissenschaftlicher Erörterung gewesen ist. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß Fälle dieser Art mit erheblicher Hypertonie an und für sich nicht gerade häufig sind. Mäßige Blutdruckerhöhungen bis etwa 160 mm Hg sollen allerdings bei Herzkranken im Stadium der Dekompensation nach Geisböck[2]) häufig, nach Lang u. Manswetowa,[3]) besonders bei Mitralfehlern, geradezu die Regel sein. Ob man allerdings bei so geringen Blutdrucksteigerungen schon von Hochdruck sprechen soll, bleibt dahingestellt (vgl. Durig).[4]) Frehse[5]) hat neuerdings das Material der v. Krehl'schen Klinik zusammengestellt und unter 700 Fällen von Herzkrankheiten nur 5 Fälle finden können, bei denen ein Anstieg des Blutdruckes auf Werte zwischen 160 und 200 mm Hg mit einiger Sicherheit auf die bestehende Stauung selbst bezogen werden konnte.

Ist somit auch der Stauungshochdruck ein seltenes Vorkommnis, so kann doch nicht geleugnet werden, daß durch eine Herzinsufficienz ein erregender Einfluß auf das Vasomotorenzentrum ausgeübt werden kann. Für diese Auffassung sprechen auch Untersuchungen, über die Carl Müller[6]) ganz kürzlich berichtet hat. Er fand, daß die nächtliche Blutdrucksenkung, die bei Gesunden regelmäßig auftritt, bei Herzkranken im Zustande völliger Kompensationsstörung und auch noch eine gewisse Zeit nachher ausbleibt, eine Erscheinung, die nach den gemachten Beobachtungen „in irgendeiner Weise mit der Kreislaufinkompensation in Verbindung" stehen muß.

Daß die Erregung der Vasomotoren bei der Herzinsufficienz, wie es von Sahli angenommen worden war, etwas mit der Dyspnoe zu tun hätte, wird von Frehse auf Grund der klinischen Erfahrungen abgelehnt. Auch C. Müller leugnet einen Zusammenhang der von ihm beobachteten Gefäßerscheinungen mit Dyspnoe und nimmt eine vom insuffizierten Herzen ausgehende reflektorische Beeinflussung des Gefäßzentrums an. Zunächst erscheinen diese Feststellungen der Autoren auffallend, da wir doch durch experimentelle Untersuchungen[7]) wissen, daß dieselben Blutveränderungen, die eine Dyspnoe hervorrufen, auch eine Erregung des Gefäßzentrums bewirken können. Wenn trotzdem bei Herzkranken Dyspnoe und Blutdrucksteigerung nicht, oder wenigstens nicht regelmäßig, gleichzeitig zur Beobachtung kommen, so könnte das daran liegen,

1) Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 621.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 363, 1905.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 455, 1908.
4) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1923.
5) Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 621.
6) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 142, S. 47, 1923.
7) Lit. in meiner früheren Arbeit. Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 67, 1923.

daß die Blutveränderungen bei Herzinsufficienz häufig nicht hochgradig genug sind, um auch den Schwellenwert für die Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums zu erreichen.

Um nun festzustellen, inwieweit bei Stauungshochdruck Blutveränderungen für die Entstehung der Blutdrucksteigerung überhaupt in Frage kommen, erschien es zunächst einmal notwendig, die quantitativen Beziehungen zwischen den Veränderungen des Blutes einerseits und dem Erregungszustande des Atem- und Gefäßzentrums andererseits zu klären. Zu diesem Zwecke habe ich bereits in einer früheren Arbeit [1]) bei Kaninchen durch Kohlensäureeinatmung Dyspnoe erzeugt und dabei festgestellt, daß sich der Blutdruck im großen und ganzen umgekehrt proportional zum $p_H$-Werte des Arterienblutes verhielt. Ob dabei die Verschiebung der Wasserstoffzahl oder, wie das neuerdings wieder von englischen Forschern (vgl. Dale und Evans [2])) angenommen wird, die Erhöhung der Kohlensäurespannung des Blutes als solche der ausschlaggebende Faktor ist, ließ sich mit diesen Versuchen nicht entscheiden und spielt auch für unsere Fragestellung nur eine untergeordnete Rolle. Als Schwellenwert für die Erregung des Gefäßzentrums fand ich eine Erhöhung der $CO_2$-Spannung um 10—15 mm Hg, was einer $p_H$-Differenz von knapp 0,1 entspricht. Da für die periphere — zunächst wenigstens — gefäßerweiternde Wirkung der Wasserstoffionen von Fleisch [3]) sowie Atzler und Lehmann [4]) ein etwa dreimal so hoher Schwellenwert ermittelt worden ist, wird bei allgemeiner Blutsäuerung die periphere Gefäßwirkung durch die zentrale überkompensiert werden müssen. Das Atemzentrum ist dagegen gegenüber Verschiebungen der Wasserstoffzahl wesentlich empfindlicher als das Gefäßzentrum, wird also bei den Blutveränderungen, wie sie bei Herzkranken vorkommen können, entsprechend früher gereizt werden und dann durch verstärkte Ventilation der Lungen einer weiteren Verschiebung des $p_H$-Wertes im Blute entgegenwirken. Daher dürfte bei Herzinsufficienzen der Schwellenwert für die Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums im Blute wenigstens nur unter besonders ungünstigen Bedingungen, nämlich bei gleichzeitigem Versagen der Regulierung durch die Atmung, erreicht werden.

---

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 67, 1923.
2) Journ. of Physiol. Bd. 56, S. 125, 1922.
3) Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19, S. 269, 1921.
4) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 221, 1922.

Die eben gezogenen Schlußfolgerungen setzen allerdings voraus, daß die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen auch auf die Verhältnisse am kranken Menschen übertragen werden dürfen. Da das nicht ohne weiteres statthaft ist, habe ich mich in vorliegender Arbeit bemüht, auch für den Menschen die Gültigkeit der früheren Feststellungen nachzuweisen und in mancher Hinsicht noch zu ergänzen.

Zu diesem Zwecke wurde bei gesunden Personen durch Atmung aus einem geschlossenen Gummisack unter verschiedenen Versuchsbedingungen Dyspnoe erzeugt, die dabei auftretenden Blutveränderungen wurden bestimmt und mit den gleichzeitig beobachteten Blutdrucksteigerungen in Beziehung gesetzt. Von vornherein wird man gegen diese Versuchsanordnung den Einwand erheben, daß dabei die Blutdruckwerte durch psychische Faktoren stark beeinflußt werden können. Das ist zweifellos richtig, wir werden aber später sehen, daß man trotz dieser Fehlerquelle ein für unsere Fragestellung hinreichendes Urteil gewinnen kann.

Als Versuchspersonen hatten sich eine Reihe von Medizinalpraktikanten und Studierenden (Damen und Herren) zur Verfügung gestellt, denen ich auch an dieser Stelle für ihre Bereitwilligkeit meinen Dank ausspreche. Bei ihnen wurden zunächst die Ruhewerte festgestellt. Der Blutdruck wurde palpatorisch nach Riva-Rocci gemessen und zwar mehrmals in Abständen von einigen Minuten. Die Kohlensäurespannung und die Wasserstoffzahl des Arterienblutes wurde aus der $CO_2$-Spannung der Alveolarluft und dem $CO_2$-Bindungsvermögen des Venenblutes indirekt ermittelt. Die Alveolarluft wurde nach dem Verfahren von Haldane und Priestley[1]) gewonnen und zwar mit der von Morawitz u. Siebeck[2]) modifizierten Apparatur. Die Gasanalysen wurden mit der Bramigk'schen Bürette[3]) durchgeführt. Neben der Kohlensäure wurde auch der Sauerstoff mit einer von Bramigk angegebenen Phosphorpipette bestimmt. Das aus dem ruhenden Arm entnommene Venenblut, das mit Oxalat ungerinnbar gemacht und bis zur Weiterbehandlung auf Eis aufbewahrt wurde, wurde mit einem von Bramigk und mir[4]) ausgearbeiteten Verfahren auf die gleiche $CO_2$-Spannung gebracht wie die Alveolarluft. Darauf wurde in dem so behandelten Blute die Kohlensäure nach Barcroft u. Haldane[5]) bestimmt und nach der Hasselbalch'schen Formel[6]) die aktuelle Reaktion, die sog. regulierte Wasserstoffzahl berechnet.

1) Journ. of Physiol. Bd. 32, S. 225, 1905.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 97, S. 201, 1909.
3) Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 53, 1923.
4) Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 60, 1923.
5) Journ. of Physiol. Bd. 28, S. 232, 1902.
6) Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 112, 1917.

Nach Feststellung der Ruhewerte begann der eigentliche Versuch. Die dabei notwendigen Verrichtungen waren mit den Versuchspersonen schon vorher mehrfach geübt worden. Um auf der Höhe der Dyspnoe eine Entnahme von Alveolarluft zu ermöglichen, war der Gummisack, der zur Erzeugung der Atemnot diente, an dem Gasentnahmeapparat selbst angebracht worden. In einer Metallplatte befanden sich 3 gleichgroße Öffnungen, die eine führte unmittelbar ins Freie, die mittlere stand mit dem Rohr für die Alveolargasgewinnung nach Haldane in Verbindung und an der dritten war der Gummisack von ca. $3\,^1/_2$ l Inhalt befestigt. Auf dieser Platte war als Schlitten luftdicht verschieblich eine zweite Metallplatte angebracht, die nur eine zum Mundstück des Apparates führende Öffnung enthielt. Es konnte also das Mundstück nach Wahl mit den drei verschiedenen Wegen in Verbindung gebracht werden, während die anderen dann jeweils abgeschlossen waren. Zu Beginn des Versuches wurde das Mundstück zwischen Zähne und Lippen eingeführt, die Nase luftdicht abgeschlossen und zunächst ins Freie geatmet. Dabei wurde nochmals der Blutdruck gemessen und dieser Wert später bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse als Anfangszahl in Rechnung gestellt. Darauf wurde die Verbindung der Lunge mit dem Atmungssack hergestellt und in dieser Stellung die Entstehung der Dyspnoe abgewartet. Wenn die Versuchsperson den Eindruck gewonnen hatte, es nicht mehr lange aushalten zu können, gab sie ein Zeichen. Daraufhin wurde schnell der Blutdruck wieder gemessen. Unmittelbar danach, tunlichst am Ende des nächsten Atemzuges, mußte die Versuchsperson dann das Mundstück für kurze Zeit vor das mittlere Rohr bringen, ohne erneute Inspiration maximal dahinein ausatmen und durch Weiterverschiebung des Schlittens das Rohr wieder abschließen. Möglichst bald danach wurde zum zweiten Male Blut aus der Armvene entnommen. Die Analysen der Alveolarluft und des Blutes wurden in derselben Weise durchgeführt wie vor dem Versuch und auch hier wieder die regulierte Wasserstoffzahl berechnet. Außer den regulierten Wasserstoffzahlen sind in der Tabelle auch die Werte für die reduzierte Wasserstoffzahl nach Hasselbalch,[1]) die einer $CO_2$-Spannung von 40 mm Hg entsprechen, aufgeführt. Durch Vergleich dieser Zahlen läßt sich ein Urteil gewinnen, ob etwa nicht flüchtige organische Säuren im Blute während des Versuches aufgetreten sind. Die Werte für $p_H$ reduz. für die Zeit vor dem Versuche sind nicht besonders bestimmt, sondern aus den regulierten Wasserstoffzahlen an Hand normaler Kohlensäurebindungskurven geschätzt worden. Dieses Vorgehen ergibt kaum einen Fehler, da ja in der Ruhe die $CO_2$-Spannung des Blutes schon nahe bei 40 mm Hg liegt. Im Blute nach dem Versuch ist die reduzierte Wasserstoffzahl in der von Bramigk und mir[2]) angegebenen Weise jedesmal bestimmt worden. Gleichzeitig wurde dabei dann auch das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutes bei der $CO_2$-Spannung von 40 mm und einer Sauerstoffspannung von etwa 130 mm Hg ermittelt. Aus diesen Zahlen und den Werten für die Alveolargasspannungen kann man schließlich noch mit Hilfe der Sauer-

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 56, 1916.

2) a. a. O.

Tabelle der V

| Nr. des Versuchs | Name der Versuchsperson | $O_2$-Bindungsvermögen des Blutes in % | Vorher | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Blutdruck | | Alv. Gas | | Arterienblut | | | |
| | | | in Ruhe mm Hg | unmittelbar vor Versuch mm Hg | $O_2$-Spannung mm Hg | $CO_2$-Spannung mm Hg | $O_2$-Gehalt in % | $CO_2$-Gehalt in % | $p_H$ reg. | $p_H$ red |
| | | | | | | | | | a) Atmung aus einem | |
| 1 | Stae. | 20,4 | 123—131 | 132 | 103,7 | 42,0 | 20,4 | 52,0 | 7,315 | 7,3 |
| 2 | Pr. | 18,2 | 127—136 | 132 | 111,8 | 40,1 | 18,2 | 52,4 | 7,34 | 7,3 |
| 3 | Sa. | 21,4 | 153—162 | 157 | 106,5 | 40,7 | 21,4 | 47,4 | 7,29 | 7,3 |
| 4 | Ln. | 21,4 | 103—113 | 122 | 113,4 | 36,3 | 21,4 | 46,7 | 7,34 | 7,3 |
| | | | | | | | | | b) Atmung aus einem mit I | |
| 5 | Ve. | 20,7 | 117—122 | 127 | 98,7 | 42,5 | 20,5 | 52,1 | 7,31 | 7,3 |
| 6 | Fr. | 21,6 | 113—117 | 120 | 104,8 | 42,1 | 21,6 | 50,7 | 7,305 | 7,3 |
| 7 | Kr. | 20,9 | 114—118 | 129 | 123,0 | 35,6 | 20,9 | 48,2 | 7,36 | 7,3 |
| 8 | Frl. v. H. | 19,7 | 112—116 | 120 | 123,3 | 33,6 | 19,7 | 43,1 | 7,34 | 7,2 |
| 9 | Fü. | 20,6 | 143—146 | 145 | 113,1 | 37,5 | 20,6 | 47,0 | 7,325 | 7,3 |
| 10 | Kü. | 21,4 | 106—122 | 117 | 107,3 | 39,8 | 21,4 | 49,1 | 7,315 | 7,3 |
| | | | | | | | | | c) Atmung aus ei | |
| 11 | Fi. | 20,8 | 102—110 | 119 | 111,7 | 39,7 | 20,8 | 51,1 | 7,34 | 7,3 |
| 12 | Ro. | 21,0 | 106—110 | 114 | 99,9 | 43,8 | 21,0 | 48,1 | 7,27 | 7,3 |
| 13 | Frl. Pü. | 20,7 | 112—119 | 129 | 98,7 | 38,3 | 20,5 | 46,0 | 7,31 | 7,2 |
| 14 | Mü. | 22,7 | 113—118 | 123 | 102,2 | 39,0 | 22,7 | 42,0 | 7,26 | 7,2 |
| 15 | Bn. | 18,7 | 122—124 | 125 | 99,5 | 38,9 | 18,7 | 48,4 | 7,32 | 7,3 |
| | | | | | | | | | d) Willkürl | |
| 16 | Gr. | 20,7 | 103—107 | 111 | 113,4 | 37,8 | 20,7 | 48,3 | 7,33 | 7,3 |
| 17 | Szy. | 21,9 | 94—105 | 101 | 93,1 | 36,9 | 21,6 | 48,5 | 7,345 | 7,3 |
| | | | | | | | | | e) Apnoe nach willk | |
| 18 | Frl. A. | 18,5 | 125—126 | 129 | 112,6 | 34,1 | 18,5 | (44,2) | (7,33) | |

stoffbindungskurven von Bohr, Hasselbalch u. Krogh[1]) den Sauerstoffgehalt des Arterienblutes annähernd berechnen, doch wird über die Fehlerquellen dieses Vorgehens später noch eingehender zu sprechen sein.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in einer Tabelle zu-

1) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, 1904.

hsergebnisse.

| uer s uchs | Nachher | | | | | | | Differenzen + = Zunahme durch Versuch − = Abnahme durch Versuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Alv. Gas | | Arterienblut | | | | | | |
| | Blutdruck mm Hg | $O_2$-Spannung mm Hg | $CO_2$-Spannung mm Hg | $O_2$-Gehalt in % | $CO_2$-Gehalt in % | pH reg. | pH reduz. | Blutdruck mm Hg | pH reg. | pH reduz. |
| rstoff gefüllten Sack. | | | | | | | | | | |
| 5" | 152 | 192,4 | 67,8 | 20,4 | 62.2 | 7,165 | 7,33 | + 20 | − 0,15 | 0,00 |
| 5" | 150 | — | 62,1 | 18,2 | 60,3 | 7,195 | 7,335 | + 18 | − 0,145 | − 0.005 |
| 0" | 173 | 220,7 | 58,7 | 21,4 | 52,7 | 7,165 | 7,31 | + 16 | − 0,125 | + 0.01 |
| 9" | 138 | 218,4 | 56,6 | 21,4 | 55,1 | 7,20 | 7,305 | + 16 | − 0,14 | 0,00 |
| lten Sack, der NaOH enthielt. | | | | | | | | | | |
| 0" | 158 | 51,6 | 49,2 | < 16 | 57,0 | 7,28 | 7,335 | + 31 | − 0,03 | + 0.005 |
| 0" | 152 | 46,4 | 43,2 | < 16 | 52,9 | 7,32 | 7,32 | + 32 | + 0,015 | 0.00 |
| 4" | 152 | 34,1 | 26,9 | < 13 | 45.0 | 7,46 | 7,31 | + 23 | + 0,10 | − 0,01 |
| 0" | 140 | 33,2 | 35,8 | < 11 | 47,6 | 7,35 | 7,29 | + 20 | + 0,01 | − 0,005 |
| 6" | 170 | 47,4 | 35,4 | < 16 | 48,3 | 7,36 | 7,31 | + 25 | + 0,035 | + 0.005 |
| 5" | 149 | 35,9 | 41,9 | < 12 | 49,8 | 7,295 | 7,30 | + 32 | − 0,01 | − 0,015 |
| Luft gefüllten Sack. | | | | | | | | | | |
| 0" | 142 | 43,8 | 55,9 | < 14 | 61,3 | 7,25 | 7,33 | + 23 | − 0,09 | − 0,01 |
| 0" | 150 | 53,1 | 58,5 | < 16 | 53,8 | 7,17 | 7,30 | + 36 | − 0,10 | 0,00 |
| 5" | 148 | 38,1 | 57,5 | < 11 | 58,1 | 7,22 | 7,29 | + 19 | − 0,09 | 0,00 |
| 0" | 153 | 63,5 | 50,6 | < 19 | 48,5 | 7,20 | 7,26 | + 30 | − 0,05 | + 0,005 |
| 6" | 153 | 47,6 | 48,8 | < 14 | 55,4 | 7,27 | 7,32 | + 28 | − 0,05 | + 0,01 |
| ventilation. | | | | | | | | | | |
| 50" | 109 | 146,2 | 14,0 | 20,7 | 34,0 | 7,645 | 7,325 | − 2 | + 0,315 | + 0.015 |
| 45" | 94 | 147,9 | 14,4 | 21,9 | 37,0 | 7,66 | 7,32 | − 7 | + 0,315 | 0,00 |
| r Überventilation. | | | | | | | | | | |
| 0" + 00" moe | 127 | 99,8 | 33,1 | 18,5 | 43,8 | 7,335 | 7,30 | − 2 | (+0,005) | |

sammengestellt. Betrachten wir zunächst die Ruhewerte. Der Blutdruck bewegte sich bei den meisten Versuchspersonen, die alle im Alter zwischen 20 und 30 Jahren standen, in normalen Grenzen. Schon in der Ruhe wurden bei den einzelnen Messungen Unterschiede bis 10 mm Hg, einmal bis 16 mm, gefunden. Unmittelbar vor dem Versuch lagen die Werte meist entweder an der oberen

Tabelle der Ver

| Nr. des Versuchs | Name der Versuchsperson | $O_2$-Bindungsvermögen des Blutes in % | Vorher | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Blutdruck | | Alv. Gas | | Arterienblut | | | |
| | | | in Ruhe mm Hg | unmittelbar vor Versuch mm Hg | $O_2$-Spannung mm Hg | $CO_2$-Spannung mm Hg | $O_2$-Gehalt in % | $CO_2$-Gehalt in % | $p_H$ reg. | $p_H$ reduz. |
| | | | | | | | | | | a) Atmung aus einem mit |
| 1 | Stae. | 20,4 | 123—131 | 132 | 103,7 | 42,0 | 20,4 | 52,0 | 7,315 | 7,33 |
| 2 | Pr. | 18,2 | 127—136 | 132 | 111,8 | 40,1 | 18,2 | 52,4 | 7,34 | 7,34 |
| 3 | Sa. | 21,4 | 153—162 | 157 | 106,5 | 40,7 | 21,4 | 47,4 | 7,29 | 7,30 |
| 4 | Ln. | 21,4 | 103—113 | 122 | 113,4 | 36,3 | 21,4 | 46,7 | 7,34 | 7,305 |
| | | | | | | | | | | b) Atmung aus einem mit Lu |
| 5 | Ve. | 20,7 | 117—122 | 127 | 98,7 | 42,5 | 20,5 | 52,1 | 7,31 | 7,33 |
| 6 | Fr. | 21,6 | 113—117 | 120 | 104,8 | 42,1 | 21,6 | 50,7 | 7,305 | 7,32 |
| 7 | Kr. | 20,9 | 114—118 | 129 | 123,0 | 35,6 | 20,9 | 48,2 | 7,36 | 7,32 |
| 8 | Frl. v. H. | 19,7 | 112—116 | 120 | 123,3 | 33,6 | 19,7 | 43,1 | 7,34 | 7,295 |
| 9 | Fü. | 20,6 | 143—146 | 145 | 113,1 | 37,5 | 20,6 | 47,0 | 7,325 | 7,305 |
| 10 | Kü. | 21,4 | 106—122 | 117 | 107,3 | 39,8 | 21,4 | 49,1 | 7,315 | 7,315 |
| | | | | | | | | | | c) Atmung aus einem |
| 11 | Fi. | 20,8 | 102—110 | 119 | 111,7 | 39,7 | 20,8 | 51,1 | 7,34 | 7,34 |
| 12 | Ro. | 21,0 | 106—110 | 114 | 99,9 | 43,8 | 21,0 | 48,1 | 7,27 | 7,30 |
| 13 | Frl. Pü. | 20,7 | 112—119 | 129 | 98,7 | 38,3 | 20,5 | 46,0 | 7,31 | 7,29 |
| 14 | Mü. | 22,7 | 113—118 | 123 | 102,2 | 39,0 | 22,7 | 42,0 | 7,26 | 7,255 |
| 15 | Bn. | 18,7 | 122—124 | 125 | 99,5 | 38,9 | 18,7 | 48,4 | 7,32 | 7,31 |
| | | | | | | | | | | d) Willkürliche |
| 16 | Gr. | 20,7 | 103—107 | 111 | 113,4 | 37,8 | 20,7 | 48,3 | 7,33 | 7,31 |
| 17 | Szy. | 21,9 | 94—105 | 101 | 93,1 | 36,9 | 21,6 | 48,5 | 7,345 | 7,32 |
| | | | | | | | | | | e) Apnoe nach willkür- |
| 18 | Frl. A. | 18,5 | 125—126 | 129 | 112,6 | 34,1 | 18,5 | (44,2) | (7,33) | |

stoffbindungskurven von Bohr, Hasselbalch u. Krogh[1]) den Sauerstoffgehalt des Arterienblutes annähernd berechnen, doch wird über die Fehlerquellen dieses Vorgehens später noch eingehender zu sprechen sein.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in einer Tabelle zu-

1) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17, 1904.

suchsergebnisse.

| Dauer des Versuchs | Nachher: Blutdruck mm Hg | Nachher: Alv. Gas $O_2$-Spannung mm Hg | Nachher: Alv. Gas $CO_2$-Spannung mm Hg | Nachher: Arterienblut $O_2$-Gehalt in % | Nachher: Arterienblut $CO_2$-Gehalt in % | Nachher: Arterienblut pH reg. | Nachher: Arterienblut pH reduz. | Differenzen (+ = Zunahme durch Versuch, − = Abnahme durch Versuch): Blutdruck mm Hg | Differenzen: pH reg. | Differenzen: pH reduz. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sauerstoff gefüllten Sack. | | | | | | | | | | |
| 2' 55" | 152 | 192,4 | 67,8 | 20,4 | 62.2 | 7,165 | 7,33 | + 20 | − 0,15 | 0,00 |
| 1' 55" | 150 | — | 62,1 | 18,2 | 60,3 | 7,195 | 7,335 | + 18 | − 0,145 | − 0.005 |
| 1' 50" | 173 | 220,7 | 58,7 | 21,4 | 52,7 | 7,165 | 7,31 | + 16 | − 0,125 | + 0.01 |
| 2' 39" | 138 | 218,4 | 56,6 | 21,4 | 55,1 | 7,20 | 7,305 | + 16 | − 0,14 | 0,00 |
| gefüllten Sack, der NaOH enthielt. | | | | | | | | | | |
| 1' 50" | 158 | 51,6 | 49,2 | < 16 | 57,0 | 7,28 | 7,335 | + 31 | − 0,03 | + 0.005 |
| 2' 10" | 152 | 46,4 | 43,2 | < 16 | 52,9 | 7,32 | 7,32 | + 32 | + 0,015 | 0,00 |
| 2' 44" | 152 | 34,1 | 26,9 | < 13 | 45,0 | 7,46 | 7,31 | + 23 | + 0,10 | − 0,01 |
| 3' 00" | 140 | 33,2 | 35,8 | < 11 | 47,6 | 7,35 | 7,29 | + 20 | + 0,01 | − 0.005 |
| 2' 26" | 170 | 47,4 | 35,4 | < 16 | 48,3 | 7,36 | 7,31 | + 25 | + 0,035 | + 0.005 |
| 3' 25" | 149 | 35,9 | 41,9 | < 12 | 49,8 | 7,295 | 7,30 | + 32 | − 0,01 | − 0,015 |
| mit Luft gefüllten Sack. | | | | | | | | | | |
| 2' 30" | 142 | 43,8 | 55,9 | < 14 | 61,3 | 7,25 | 7,33 | + 23 | − 0,09 | − 0,01 |
| 1' 50" | 150 | 53,1 | 58,5 | < 16 | 53,8 | 7,17 | 7,30 | + 36 | − 0,10 | 0,00 |
| 2' 15" | 148 | 38,1 | 57,5 | < 11 | 58,1 | 7,22 | 7,29 | + 19 | − 0,09 | 0,00 |
| 2' 00" | 153 | 63,5 | 50,6 | < 19 | 48,5 | 7,20 | 7,26 | + 30 | − 0,05 | + 0,005 |
| 1' 36" | 153 | 47,6 | 48,8 | < 14 | 55,4 | 7,27 | 7,32 | + 28 | − 0,05 | + 0,01 |
| Überventilation. | | | | | | | | | | |
| 4' 50" | 109 | 146,2 | 14,0 | 20,7 | 34,0 | 7,645 | 7,325 | − 2 | + 0,315 | + 0.015 |
| 5' 45" | 94 | 147,9 | 14,4 | 21,9 | 37,0 | 7,66 | 7,32 | − 7 | + 0,315 | 0,00 |
| licher Überventilation. | | | | | | | | | | |
| 3' 00" + 1' 00" Apnoe | 127 | 99,8 | 33,1 | 18,5 | 43,8 | 7,335 | 7,30 | − 2 | (+0,005) | |

sammengestellt. Betrachten wir zunächst die Ruhewerte. Der Blutdruck bewegte sich bei den meisten Versuchspersonen, die alle im Alter zwischen 20 und 30 Jahren standen, in normalen Grenzen. Schon in der Ruhe wurden bei den einzelnen Messungen Unterschiede bis 10 mm Hg, einmal bis 16 mm, gefunden. Unmittelbar vor dem Versuch lagen die Werte meist entweder an der oberen

Grenze der früheren oder waren, besonders wenn vorher an sich niedrige Werte gefunden waren, durch psychische Einflüsse noch um 10—12 mm bis auf höchstens 132 mm Hg gesteigert. Zwei Personen (Tab. Nr. 3 und 9) hatten bereits in der Ruhe mäßige Blutdruckerhöhungen, ohne daß als Ursache dafür organische Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei den betreffenden Herren war auch schon bei früheren Gelegenheiten gesteigerter Blutdruck festgestellt worden. Die alveolare $CO_2$-Spannung schwankte bei den verschiedenen Personen zwischen 35,6 und 43,8 mm Hg, also in normalen Grenzen. Nur zwei Damen (Tab. Nr. 8 und 18) hatten Werte, die mit 33,6 bzw. 34,1 mm Hg etwas unter der Norm liegen, was bei Frauen auch von anderer Seite gelegentlich beobachtet worden ist. Die Kohlensäurebindungskurven liegen innerhalb des in der Weltliteratur festgelegten Normalbereiches; $p_H$ reduz. schwankte zwischen 7,29 und 7,34. Nur Herr Mü. (Tab. Nr. 14), der an leichter chronischer Bronchitis zu leiden angab, hatte einen auffallend niedrigen Wert von 7,255, wie er bei Gesunden nur selten beobachtet wird (vgl. Peters, Barr und Rule[1]). $p_H$ reg. schwankte von 7,26 (Herr Mü.) bis 7,36. Das $O_2$-Bindungsvermögen des Blutes betrug in der Regel etwa 21 %, in einigen Fällen weniger bis 18 %, einmal (wieder bei Herrn Mü.) 22,7 %.

Bei den ersten Versuchen wurde eine reine Kohlensäuredyspnoe erzeugt. Zu diesem Zwecke wurde der Atmungssack vor dem Versuche mit Sauerstoff gefüllt. Unter diesen Bedingungen wurde die Atmung aus dem geschlossenen Beutel von den einzelnen Personen verschieden lange Zeit, im ganzen etwa 2—3 Minuten ausgehalten. Die alveoläre Sauerstoffspannung war dabei am Schluß der Versuche immer noch beträchtlich höher als in der Norm. Der $O_2$-Gehalt des Arterienblutes wird dadurch aber nicht beeinflußt Wir wissen (durch Bohr, Hasselbalch und Krogh[2]), daß bereits von einer Sauerstoffspannung von etwa 100 mm ab das Blut zu 98 % mit $O_2$ gesättigt ist und daß weitere Erhöhungen der Spannung nichts ausmachen. Bei meiner Versuchsanordnung bleibt also der Sauerstoffgehalt im Blute unverändert, nur die Kohlensäure wird sich darin anhäufen müssen. Die alveolare $CO_2$-Spannung war demgemäß am Schluß der Versuche erhöht und zwar jeweils um 15—20 mm gegenüber dem Ruhewert. Dem entsprechen

1) Journ. of biol. chem. Bd. 45, S. 489, 1920/21.
2) a. a. O.

Verschiebungen der Zahlen für $p_H$ reg. von 0,125—0,15 nach der sauren Seite hin. Die reduzierten Wasserstoffzahlen sind dagegen innerhalb der Versuchsfehler gleich geblieben. Das zeigt in Übereinstimmung mit meinen früheren Untersuchungen an Kaninchen, daß auch beim Menschen eine kurzdauernde $CO_2$-Dyspnoe nicht zu einer merkbaren Anhäufung von nicht flüchtigen organischen Säuren im Blute führt.

Der Blutdruck ist nun bei diesen Versuchen trotz der erheblichen, bis nahe an die Grenzen des Erträglichen gehenden Dyspnoe nur wenig, nämlich nur um 16—20 mm Hg angestiegen, ging also bei Gesunden nicht über 152 mm hinaus. Nur bei der Versuchsperson mit an sich bestehender leichter Hypertonie wird ein Wert von 173 mm Hg erreicht.

Diese Beobachtungen stimmen auch zahlenmäßig recht gut mit den von mir im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen überein. Bei Kaninchen wurden — bei Chloralhydrat- und auch bei Morphiumnarkose — bei gleich großen Verschiebungen der aktuellen Reaktion des Arterienblutes Blutdruckerhöhungen von 5—15 mm Hg beobachtet. Da der Blutdruck beim Kaninchen nur etwa halb so hoch ist wie beim Menschen, ist also der prozentuale Blutdruckanstieg bei gleicher Änderung der regulierten Wasserstoffzahl etwa derselbe. Daraus darf man wohl den Schluß ziehen, daß zwischen Mensch und Kaninchen bezüglich der Erregbarkeit des Gefäßzentrums durch $CO_2$-Anhäufung im Blute — ebenso wie auch beim Atemzentrum — kein nennenswerter Unterschied besteht.

Die weiteren Versuche beziehen sich auf die Sauerstoffmangel-Dyspnoe. Diese wurde dadurch erzeugt, daß aus dem geschlossenen Gummisack immer wieder dieselbe Luft geatmet, die gebildete Kohlensäure aber durch eingebrachte Natronlauge absorbiert wurde. Ein gleiches Verfahren war früher schon von Haldane und Poulton[1]) angewandt worden, nur diente ihnen Natronkalk als Absorptionsmittel. In Versuch 5 habe ich 15 ccm einer 10%igen, später 50 ccm einer hochkonzentrierten 25 bis 30%igen Lauge in den Atemsack eingefüllt und die Kohlensäurebindung noch durch leichtes Schütteln während des Versuches unterstützt.

Bevor wir zur Besprechung der Versuchsergebnisse übergehen, müssen noch die für den $O_2$-Gehalt des Arterienblutes bei Sauerstoff-

1) Journ. of Physiol. Bd. 37, S. 390, 1908.

mangel gewonnenen Werte einer eingehenden Kritik unterzogen werden. Wie bereits auseinandergesetzt wurde, sind diese Zahlen aus den Werten für das $O_2$-Bindungsvermögen und den gefundenen Alveolargasspannungen an Hand der Sauerstoffbindungskurven von Bohr, Hasselbalch und Krogh[1]) rechnerisch ermittelt worden. Dieses Vorgehen setzt voraus, daß die Alveolarluft mit dem Arterienblute in völligem Spannungsgleichgewicht steht. Für die Kohlensäure wird das zwar allgemein anerkannt, für den Sauerstoff aber trifft es offenbar nicht in gleichem Maße zu. In neuerer Zeit haben besonders A. und M. Krogh[2]) in sorgfältigen Untersuchungen an Kaninchen nachweisen können, daß unter verschiedenen Bedingungen die Sauerstoffspannung des Arterienblutes regelmäßig niedriger ist als die der Alveolarluft und zwar durchschnittlich um etwa 2 % des atmosphärischen Druckes, also um etwa 15 mm Hg. Nun lehrt ein Blick auf die Kurven von Bohr, Hasselbalch und Krogh,[3]) daß bei hohen Sauerstoffspannungen über 80 mm Hg derartige Unterschiede für die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins nur sehr wenig ausmachen. Die in der Ruhe und bei reiner $CO_2$-Dyspnoe gewonnenen Werte für den $O_2$-Gehalt des Arterienblutes dürften praktisch also nahezu richtig sein (Fehler höchstens 1 % Sauerstoff). Bei niedrigen $O_2$-Spannungen, besonders unterhalb von 50 mm Hg, hat dagegen schon ein geringer Abfall der Spannung eine beträchtliche Einbuße an Sauerstoffbindungsvermögen zur Folge. Nun haben, soweit ersichtlich, A. und M. Krogh die Verhältnisse bei so niedrigen $O_2$-Spannungen nicht untersucht. Wenn aber auch in diesem Bereiche ihre Schlußfolgerungen zutreffen, so sind die von mir bei Sauerstoffmangel für den $O_2$-Gehalt des Blutes errechneten Werte beträchtlich zu hoch und zwar um mehrere Prozente Sauerstoff.

Im Gegensatz zu Krogh fanden Douglas und Haldane[4]) unter normalen Verhältnissen das Arterienblut auch bezüglich des $O_2$-Gehaltes mit der Alveolarluft im Spannungsgleichgewicht, bei Sauerstoffmangel aber soll sogar die $O_2$-Spannung im arteriellen Blute höher sein als in den Alveolen. Das würde eine aktive Gassekretion der Alveolarepithelien voraussetzen, eine Anschauung, die „heute so gut wie allgemein abgelehnt“ wird (Rosemann[5])). Nach Douglas und Haldane soll die aktive Sekretion der Lunge erst indirekt durch Stoffe, die sich bei Sauerstoffmangel im Gewebe bilden sollen, angeregt werden. Sie soll daher auch erst nach einiger Zeit voll zur Geltung kommen. Auch aus diesem Grunde kann von der Berücksichtigung dieser Möglichkeit bei unseren kurzdauernden Versuchen wohl abgesehen werden.

---

1) a. a. O.

2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 23, S. 179, 1910.

3) Eine bessere Wiedergabe dieser Kurven findet man bei Plesch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 6, S. 486, 1909.

4) Journ. of Physiol. Bd. 44, S. 305, 1912.

5) Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiol. des Menschen, 18. Aufl., S. 214. Urban und Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1923.

Ich glaube also, daß die bei Sauerstoffmangel errechneten Zahlen für den $O_2$-Gehalt des Arterienblutes wahrscheinlich zu hoch, vielleicht sogar beträchtlich zu hoch sind und daher nur ein Urteil darüber gestatten, bis zu welchem Grade der Sauerstoff im Blute unter den gegebenen Bedingungen mindestens abgesunken gewesen ist.

Durch die Unsicherheit der Sauerstoffbestimmung wird leider auch die Genauigkeit der $CO_2$-Werte und der regulierten Wasserstoffzahlen bei $O_2$-Mangel etwas beeinträchtigt. Wie von Christiansen, Douglas und Haldane[1]) nachgewiesen und von Hasselbalch[2]) u. a. bestätigt worden ist, vermag defibriniertes Blut bei Sauerstoffsättigung weniger Kohlensäure aufzunehmen als bei geringem $O_2$-Gehalte. Das Oxyhämoglobin ist offenbar eine stärkere Säure als das reduzierte Hämoglobin. Für Oxalatblut wurde dieses Verhalten zwar von Haggard und Y. Henderson[3]) bestritten, dem stehen aber neuere Untersuchungen von Joffe und Poulton,[4]) sowie von Peters, Barr und Rule[5]) entgegen, die in dieser Beziehung keinen nennenswerten Unterschied zwischen defibriniertem und Oxalatblut nachweisen konnten.

Nun wird bei der aerotonometrischen Methode zur Bestimmung der regulierten Wasserstoffzahl, wie sie hier angewandt worden ist, das $CO_2$-Bindungsvermögen immer bei Sauerstoffsättigung bestimmt, während tatsächlich bei der Sauerstoffmangeldyspnoe ein Teil des Hämoglobins im Arterienblut sich in reduziertem Zustande befindet. Es würden daher die $CO_2$-Bindungswerte und die daraus errechneten Zahlen für $p_H$ reg. etwas zu niedrig ausfallen. Um diesen Fehler auszugleichen, ist von Peters, Barr und Rule eine Korrektur nach der Formel

$$D = K \times Hb$$

vorgeschlagen worden. Darin bedeutet D diejenige $CO_2$-Menge ausgedrückt in Volumprozenten, um die die $CO_2$-Bindungskurve bei unvollständiger Sauerstoffsättigung erhöht werden muß; Hb ist das Sättigungsdefizit an Sauerstoff ausgedrückt in Volumprozenten $O_2$ und K ist eine Konstante, deren Wert nach empirischen Feststellungen in dem für uns in Betracht kommenden Meßbereich etwa 0,34 beträgt. Fehler in der Sauerstoffberechnung haben, wie aus der Formel ersichtlich ist, auch entsprechende Fehler in den Korrektionswerten zur Folge. Allerdings macht das, wie sich leicht errechnen läßt, nicht viel aus, da ja nur das Korrektionsglied betroffen wird. Die regulierten $p_H$-Werte dürften unter den ungünstigsten Umständen höchstens um 0,03 zu niedrig ausfallen, ein Unterschied, der bei elektrometrischer Bestimmung der aktuellen Reaktion des Blutes kaum die Beobachtungsfehler übersteigen würde.

1) Journ. of Physiol. Bd. 48, S. 244, 1914.
2) Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 112, 1917.
3) Journ. of biol. Chem. Bd. 45, S. 215, 1920/21.
4) Journ. of Physiol. Bd. 54, S. 129, 1920/21.
5) a. a. O.

Wahrscheinlich sind die Abweichungen aber geringer und können jedenfalls die späteren Schlußfolgerungen nicht beeinträchtigen.

Die reduzierten Wasserstoffzahlen beziehen sich alle auf Blut gleicher Sauerstoffspannung und sind daher von den genannten Fehlerquellen unabhängig.

Um einen besseren Einblick in die Art der Berechnungen zu gewähren, sollen diese bei einem Versuch als Beispiel durchgeführt werden und zwar nur an dem am Ende des Versuches gewonnenen Blute.

Auszug aus dem Protokoll von Versuch 6.

Alveolarluft am Ende des Versuches

$O_2$-Spannung (durch Analyse bestimmt) 46,4 mm Hg,

$CO_2$-Spannung (durch Analyse bestimmt) 43,2 mm Hg.

Sauerstoffsättigungsgrad des Hämoglobins nach Kurven von Bohr, Hasselbalch und Krogh

bei 46 mm $O_2$-Spannung und 40 mm $CO_2$-Spannung $= 75\ \%$,

bei 46 mm $O_2$-Spannung und 80 mm $CO_2$-Spannung $= 57\ \%$,

also bei 46 mm $O_2$-Spannung und 43 $CO_2$-Spannung (interpoliert) $= 72\ \%$.

$O_2$-Bindungsvermögen des Blutes

bei etwa 130 mm $O_2$-Spannung und 40 mm $CO_2$-Spannung, also bei 98 % Sättigung (durch Analyse bestimmt) $= 21{,}6\ \%$.

$O_2$-Gehalt des Blutes bei den Gasspannungen der Alveolarluft (46,4 mm $O_2$-Spannung und 43,2 mm $CO_2$-Spannung) $= \frac{21{,}6 \cdot 72}{98}$ $= 16\ \%$.

$CO_2$-Gehalt des Blutes bei 43,2 mm $CO_2$-Spannung und 98 % Sauerstoffsättigung (durch Analyse bestimmt) $= 51{,}0\ \%$.

$O_2$-Gehalt des Blutes bei 98 % Sauerstoffsättigung (s. o.) $= 21{,}6\ \%$.

$O_2$-Gehalt des Blutes bei Alveolarluftspannungen $= 16\ \%$.

Sättigungsdefizit $= 5{,}6\ \%$.

Korrektionsglied nach Peters, Barr und Rule $= 5{,}6 \cdot 0{,}34$ $= 1{,}9\ \%\ CO_2$.

$CO_2$-Gehalt des Blutes bei den Gasspannungen der Alveolarluft demnach $= 51{,}0 + 1{,}9 = 52{,}9\ \%$.

$p_H$ reg. nach Hasselbalch's Formel demnach $= 7{,}32$.

Betrachten wir zunächst die Entstehung der Dyspnoe bei Sauerstoffmangel. Die alveolare $O_2$-Spannung ist dabei natürlich herabgesetzt und zwar bei den angegebenen Versuchsbedingungen auf Werte von 50—30 mm Hg. Die $CO_2$-Spannung ist nur in einem Falle (Nr. 7) erheblich gesunken, in den übrigen liegen die Zahlen etwas unter oder auch über den Ruhewerten der betreffenden Personen. Der Anstieg um 7 mm bei Versuch 5 könnte vielleicht mit einer mangelhaften Absorption der $CO_2$ im Atmungssack zusammenhängen, da hier die Menge des Absorptionsmittels verhältnismäßig gering war, bei den anderen Versuchen aber ist das, wie ich mich durch Nachprüfung überzeugen konnte,

ausgeschlossen. Das Erhaltenbleiben einer nahezu normalen $CO_2$-Spannung erscheint zunächst auffallend. Man sollte eigentlich erwarten, daß die einsetzende Dyspnoe durch verstärkte Ventilation der Lungen zu einer Ausschwemmung von Kohlensäure und damit zur Herabsetzung der $CO_2$-Spannung in der Alveolarluft führen müßte, wie das ja in Versuch 7 tatsächlich geschehen ist. Haldane und seine Mitarbeiter haben aber gezeigt, daß die Verminderung der $O_2$-Spannung der Alveolarluft schon beträchtlich sein muß, ehe eine derartige Wirkung zustande kommt (Haldane und Lorrain Smith,[1]) Haldane und Priestley,[2]) Boycott und Haldane,[3]) Haldane und Poulton[4]). Sowohl bei Sackatmung mit Absorption der Kohlensäure als auch bei Atmen in einer Stahlkammer mit vermindertem Luftdruck wurde festgestellt, daß die alveolare $O_2$-Spannung auf etwa 62 mm Hg herabgesetzt sein kann, ohne daß die Atmung merkbar beeinflußt wird, erst unterhalb von 50 mm trat eine erhebliche Hyperpnoe ein und erst bei etwa 30 mm wurde die Dyspnoe unerträglich. Dabei zeigten sich bei verschiedenen Versuchspersonen deutliche individuelle Unterschiede. Recht anschaulich werden diese Beziehungen zwischen alveolarer Sauerstoff- und Kohlensäurespannung von Boycott und Haldane[5]) in einer Kurve zur Darstellung gebracht, die bei vermindertem barometrischen Druck gewonnen worden ist. Auch hier bemerkt man, daß die $CO_2$-Spannung der Alveolarluft erst von 70 mm $O_2$-Spannung an abwärts zunächst allmählich, von 50 mm an dann aber sehr rasch absinkt. Dabei erinnern wir uns daran, daß auch die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins nach den schon mehrfach erwähnten Kurven von Bohr, Hasselbalch und Krogh ein ganz ähnliches Verhalten zeigt, nämlich bei sinkendem $O_2$-Druck zunächst einen langsamen, von etwa 50 mm Hg an, dann aber zunehmenden steileren Abfall. Diese Gegenüberstellung zeigt, wie mir scheint, deutlich, wie die Verstärkung der Atmung und der sie bedingende Erregungsgrad des Atemzentrums von dem Gehalte des Arterienblutes an Sauerstoff abhängig ist.

Bei meinen Versuchen mit $O_2$-Mangeldyspnoe war nun bei

---

1) Zit. nach Douglas, Ergebn. d. Physiol. Bd. 14, S. 338, 1914.

2) a. a. O.

3) Journ. of Physiol. Bd. 37, S. 355, 1908.

4) a. a. O.

5) a. a. O. Die Kurve findet sich auch bei Douglas, Ergebn. d. Physiol. Bd. 14, S. 360, 1914.

einem Teil der Fälle die alveolare Sauerstoffspannung nur wenig unter 50 mm Hg gefallen, das Erhaltenbleiben der normalen $CO_2$-Spannung dabei also noch verständlich. Bei Versuch 8 und 10 aber war der $O_2$-Druck auf 33 bzw. 36 mm gesunken und trotzdem der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft eher noch etwas angestiegen. Die Abweichung der Versuchsergebnisse von denen der Haldane'schen Schule sind, wenn nicht die erwähnten individuellen Unterschiede dabei mit im Spiele gewesen sind, wohl dadurch zu erklären, daß bei meinen Versuchen der Atemsack ziemlich klein war und daher der Sauerstoffmangel sich sehr schnell bemerkbar machte. (Versuchsdauer in meinen Versuchen $1^1/_2$—$3^1/_2$ Min., bei Haldane und Poulton $3^1/_2$—9 Min.) Auch konnte wegen der Notwendigkeit noch vorher den Blutdruck zu messen, der Versuch nicht bis zur Unerträglichkeit ausgedehnt werden. Für die Beurteilung der Versuchsergebnisse ist das Erhaltenbleiben der normalen alveolaren $CO_2$-Spannung nur angenehm, weil dadurch der Einfluß des Sauerstoffmangels rein zur Darstellung kommt und die Verhältnisse nicht durch sekundäre Veränderungen kompliziert werden.

Die reduzierten Wasserstoffzahlen sind auch bei diesen Versuchen ebenso wie bei der Kohlensäuredyspnoe innerhalb der Fehlerquellen der Methode gleich geblieben. (Nur in Versuch 10 ist das Absinken von $p_H$ red. um 0,015 etwas groß.) Wenn man nicht eine ebenso schnelle Ausscheidung saurer Valenzen durch den Harn annehmen will, kann also die Bildung von Milchsäure in den Geweben bei einem Sauerstoffmangel von kurzer Dauer jedenfalls keine nennenswerte Rolle spielen. Das hatte früher schon Douglas[1]) vermutet und ist auch von Henderson[2]) und von Winterstein[3]) nachgewiesen worden. Die Sauerstoffmangeldyspnoe kommt also offenbar nicht, wie früher angenommen wurde, durch eine Anhäufung nicht flüchtiger organischer Säuren im Blute zustande, sondern sie beruht auf Vorgängen, die sich im Atemzentrum selbst abspielen, sie ist also entsprechend den neuesten Ausführungen von Winterstein eine zentrogene Dyspnoe. Die regulierte Wasserstoffzahl ist, wie die Tabelle lehrt (in Übereinstimmung mit Henderson und mit Winterstein), bei den Versuchen mit Sauer-

1) Ergebn. d. Physiol. Bd. 14, S. 338, 1914.
2) Zit. nach Winterstein.
3) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 293, 1921.

stoffmangel meist sogar nach der alkalischen Seite hin verschoben gewesen. (Ausnahmen: Versuch 5, wo, wie schon erwähnt, die $CO_2$-Absorption vielleicht unvollständig war, und Versuch 10, wo auch $p_H$ red. besonders niedrig war [nachträgliche Säuerung durch bakterielle Infektion?].) In Versuch 7, wo es, wie das bei längerdauernder Sauerstoffmangeldyspnoe die Regel sein dürfte, zu einer deutlichen Überventilation der Lungen gekommen war, hat der Anstieg von $p_H$ reg. sogar den Wert von 0,10 erreicht. Einer solchen Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes wirkt nun, wie Winterstein[1]) betont, auf die Dauer der Körper durch vermehrte Ausscheidung alkalischer Valenzen und durch Einschränkung der $NH_3$-Bildung entgegen und so kann es sekundär zu einem Sinken des $CO_2$-Bindungsvermögens des Blutes kommen; $p_H$ red. ist dann herabgesetzt. Bei meinen kurzdauernden Versuchen ist das, wie wir sahen, noch nicht deutlich in die Erscheinung getreten. (Die Verminderung von $p_H$ red. in Versuch 7 um 0,01 liegt innerhalb der Fehlerquellen.) Beim kranken Menschen insbesondere bei Fällen von Herzinsufficienz können aber derartige Vorgänge eine erhebliche Rolle spielen.

Der Blutdruck ist bei den Versuchen mit Sauerstoffmangel regelmäßig angestiegen und zwar um 20—32 mm Hg, also etwas mehr als bei der Kohlensäuredyspnoe. Ein Wert über 160 mm Hg ist aber auch hier nur in einem Falle (Versuch 9) erreicht worden, bei dem an sich schon eine leichte Hypertonie bestanden hatte. Die Erregung des Vasomotorenzentrums, um die es sich ja nach früheren Untersuchungen handeln muß (s. bes. Mathison[2])), kann dabei, wie die Versuche lehren, ebensowenig wie die der Atmung durch eine Säurung des Blutes erklärt werden, sondern muß, wenn sie überhaupt auf dem Blutwege zustande kommt, mit der verminderten Arterialisation des Blutes zusammenhängen. Wie wir sehen, ist der $O_2$-Gehalt des Blutes bei den Sauerstoffmangelversuchen auf mindestens 16 % herabgesetzt gewesen. Die Höchstwerte für den Sauerstoff schwanken aber bei den einzelnen Versuchen ziemlich erheblich, zwischen 11 und 16 %. Es machen sich anscheinend auch hier, wie bei dem Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Atmung, individuelle Unterschiede bemerkbar. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß für die Sauerstoffversorgung der Zentren

1) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 293, 1921.
2) Journ. of Physiol. Bd. 41, S. 418, 1910.

selbst, auf die es ja schließlich ankommt, neben dem $O_2$-Gehalte des Arterienblutes auch die Geschwindigkeit des Blutumlaufs eine Rolle spielt (vgl. Hill und Flack[1]). Es ist das ein Punkt, der besonders bei Herzinsuffizienzen wesentlich mit in Betracht gezogen werden muß.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß bei Sauerstoffmangel sowohl die Dyspnoe, als auch die Blutdrucksteigerung durch Vorgänge bedingt sind, die sich infolge mangelhafter Sauerstoffversorgung in den Zentren selbst abspielen. Um eine mäßige Erhöhung des Blutdruckes um etwa 30 mm Hg zu bewirken, muß bei gutem Kreislauf der $O_2$-Gehalt des Arterienblutes um mindestens 25% des normalen, wahrscheinlich noch weiter herabgesetzt sein. Höhere Grade von Hypertonie können durch Sauerstoffentziehung bei Gesunden wegen der dabei auftretenden unerträglichen Atemnot nicht erreicht werden. Sauerstoffmangel ist anscheinend ein stärkerer Reiz für das Vasomotorenzentrum als eine in ihrer Wirkung auf das Atemzentrum gleichstarke $CO_2$-Anhäufung.

Bei den weiteren Versuchen war, wie es in Wirklichkeit meist der Fall sein dürfte, Kohlensäureanhäufung und $O_2$-Mangel gleichzeitig vorhanden. Der Atemsack war dabei einfach mit Luft gefüllt worden. Bis die Atemnot hochgradig wurde, vergingen in diesen Versuchen $1^1/_2$—$2^1/_2$ Minuten. Wie zu erwarten war, sank die $O_2$-Spannung der Alveolarluft und die $CO_2$-Spannung stieg entsprechend an. Die reduzierten Wasserstoffzahlen sind wieder gleich geblieben, die regulierten entsprechend der $CO_2$-Anhäufung nach der sauren Seite hin verschoben. (Differenz der $p_H$-Werte zwischen 0,05 und 0,10.) Einzelheiten mag man aus der Tabelle entnehmen. Der Blutdruckanstieg ist im Durchschnitt noch etwas größer als bei Sauerstoffmangel gewesen, doch ist auch hier der Wert von 153 mm Hg nicht überchrittsn worden.

Bei der Durchsicht der Ergebnisse dieser Versuche gewinnt man den Eindruck, daß hier bei der Entstehung von Dyspnoe und Blutdrucksteigerung beide Faktoren, sowohl $O_2$-Mangel als auch $CO_2$-Anhäufung mitgewirkt haben, daß aber doch der Sauerstoffmangel den wesentlicheren Anteil hat. Jedenfalls liegen die für den $O_2$-Gehalt des Arterienblutes berechneten Maximalwerte etwa

1) Journ. of Physiol. Bd. 37, S. 77, 1908.

in demselben Bereich wie die bei einer Sauerstoffmangeldyspnoe gewonnenen.

Die letzten Versuche beschäftigen sich mit den umgekehrten Verhältnissen, nämlich mit der Blutdrucksenkung bei willkürlicher Überventilation der Lunge.

Nächst Mosso[1]) hat sich besonders Y. Henderson[2]) mit dieser Erscheinung etwas näher befaßt. Er beobachtete am Menschen bei willkürlich beschleunigter und vertiefter Atmung von $^3/_4$—$1^1/_2$ Minuten Dauer am Schluß einen Blutdruckanstieg von 20—30 mm Hg (bei Ruhewerten von 105—118 mm Hg), in der nachfolgenden Apnoe aber eine Senkung um 10—15 mm unter die Norm, ein Verhalten, das sich allerdings nicht bei allen Versuchspersonen gleichmäßig nachweisen ließ. Mechanische Einflüsse glaubt Henderson dabei ausschließen zu können, da bei verstärkter Atmung durch ein Rohr von 4 cm Durchmesser und 2 mm Länge Apnoe und Blutdrucksenkung ausblieben. Er nimmt an, daß das Auswaschen der Kohlensäure aus dem Blute für die Entstehung der Blutdrucksenkung maßgebend sei. Dabei soll es sich aber nicht um Beeinflussung des Vasomotorenzentrums handeln, sondern ein besonderer „Venendruckmechanismus" soll dabei eine Rolle spielen. Letztere Ansicht Henderson's lehnen Dale und Evans[3]) ab und führen auf Grund von plethysmographischen Untersuchungen am Tier die Blutdruckerniedrigung bei Überventilation auf Herabsetzung des Vasomotorentonus zurück.

In meinen Versuchen 16—17 ist die willkürliche Verstärkung der Atmung so lange durchgeführt worden, wie sie ohne erhebliche Beschwerden ertragen wurde, was etwa 5—6 Minuten gedauert hat. Der Blutdruck ist am Schluß noch während der gesteigerten Atmung gemessen worden, und wir sehen, daß er nicht wie bei Henderson's Versuchen angestiegen, sondern eher noch ein wenig gesunken ist. Die Alveolarluft, auch noch während der Überventilation entnommen, zeigt bei Erhöhung der $O_2$-Spannung ein ganz erhebliches Absinken der $CO_2$-Spannung bis auf 14 mm Hg. Die reduzierte Wasserstoffzahl ist nicht deutlich verändert, der regulierte $p_H$-Wert aber beträchtlich (um 0,31) angestiegen.

Bei der Versuchsperson Szy. vom Versuch 17 wurde die Überventilation nochmals wiederholt und dabei die Blutdruckveränderungen fortlaufend verfolgt.

Der Blutdruck betrug vorher 122 mm Hg, während der verstärkten Atmung wurden nach 1 Min. 120 mm, nach 2 Min. 118 mm und nach 3 Min. 116 mm gemessen. Dann wurde die Atmung eingestellt. Nach

1) Zit. nach Y. Henderson.

2) Amer. journ. of Physiol. Bd. 21, S. 126, 1908; Bd. 23, S. 345, 1908/09; besonders Bd. 25, S. 310, 1909/10; Bd. 27, S. 152, 1910.

3) a. a. O.

$^1/_2$ Min. Apnoe betrug der Blutdruck 108 mm Hg. Nach etwa 1 Min. Pause setzte spontan die Atmung wieder ein. Nach $1^1/_2$ Min., vom Ende der Überventilation gerechnet, war der Blutdruck 108 mm, nach $2^1/_2$ Min. 114 mm und nach $5^1/_2$ Min. 115 mm Hg. Wir sehen hier entsprechend den Angaben Henderson's den Abfall des Blutdruckes, besonders in der Apnoe, eintreten.

In dem Versuch 18 der Tabelle war das aber wieder nicht der Fall. Hier betrug der Blutdruck in der Ruhe 125—126 mm, unmittelbar vor dem Versuch 129 mm. Während der willkürlichen Überventilation von 3 Min. Dauer stieg er langsam bis 136 mm an, um in der Apnoe dann innerhalb 1 Min. wieder auf 127 (also nicht unter die Norm) zu sinken. Die Gasentnahme wurde nach 1 Min. Apnoe ausgeführt und wir sehen, daß die alveolaren Gasspannungen inzwischen wieder Normalwerte angenommen haben; auch die Wasserstoffzahlen sind wieder normal. (Bestimmungen im vorher entnommenen Blute verunglückt.)

Bei verschiedenen Versuchspersonen wurden schließlich noch Blutdruckmessungen während einer kurzdauernden, dafür aber höchstgradigen willkürlichen Steigerung der Atmung gemacht und zwar 30—45 Sekunden nach Beginn der Überventilation, dabei wurde regelmäßig ein Blutdruckabfall gegenüber dem Ruhewerte festgestellt, der zwischen 4 und 17 mm schwankte. Zur Kontrolle sind bei diesen Versuchen die Blutdruckbestimmungen meist von Ärzten der Klinik ausgeführt worden, die über das voraussichtliche Ergebnis nicht unterrichtet waren, und, wie sie nachträglich angaben, eher eine leichte Steigerung des Blutdruckes erwartet hatten. Wie demgegenüber das oben erwähnte, abweichende Ergebnis von Henderson zu erklären ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Auffallend ist, daß bei all diesen Versuchen mit willkürlicher Überventilation die Ausschläge so wenig gleichmäßig sind. Namentlich in den beiden langdauernden Versuchen (Nr. 16 und 17) ist die Blutdrucksenkung im Verhältnis zu der beträchtlichen Steigerung der Blutalkalescenz merkwürdig gering. Man gewinnt den Eindruck, daß hier zwei verschiedene, einander entgegengesetzt wirkende Faktoren mit im Spiele sind. Man könnte daran denken, daß psychische Erregung den blutdrucksenkenden Einfluß der gesteigerten Blutalkalescenz teilweise ausgleiche und gelegentlich sogar überkompensiere. Ich glaube das nicht recht, da gerade bei den 5 Minuten lang dauernden Versuchen eher eine Ermüdung der Aufmerksamkeit der Versuchspersonen zu bemerken war. Auch der Einfluß, den die veränderte Reaktion des Blutes peripher auf die Gefäße ausübt, wäre in Erwägung zu ziehen. Bei der Blutsäuerung wird zwar, wie oben schon auseinandergesetzt wurde, die

periphere gefäßerweiternde Wirkung durch die Erregung des Zentrums überkompensiert, ob ein entsprechendes Verhalten sich aber auch bei Verschiebungen nach der alkalischen Seite geltend macht, bleibt dahingestellt. Es bedürfen diese Fragen noch weiterer Untersuchungen. Hier genügt uns zunächst die Feststellung, daß eine angestrengte Atemtätigkeit an sich eine solche Blutdrucksteigerung, wie wir sie bei der Dyspnoe beobachtet haben, nicht zustande bringt.

Zum Schluß habe ich noch in 7 Versuchen bei kombinierter Dyspnoe die Hautkapillaren am Nagelfalz mit dem Müller'schen Kapillarmikroskop beobachtet. Wirklich überzeugende Befunde habe ich dabei nicht erheben können. Bei 2 Personen trat gar keine sichtbare Änderung des Kapillarbildes ein. Bei den anderen Fällen hatte ich den Eindruck, daß auf der Höhe der Dyspnoe die Strömung etwas langsamer und dabei gelegentlich körnig wurde. In einem Falle verschwand eine Schlinge, die an sich schon zarter gewesen war als die übrigen und zeitweise körnige Strömung gezeigt hatte, auf der Höhe der Dyspnoe ganz, und nur gelegentlich sah man noch, wie sich kurze Blutsäulen durchdrängten. Bei der willkürlichen Überventilation habe ich keine deutlichen Veränderungen an den Kapillaren wahrnehmen können.

Die Ergebnisse vorstehender Arbeit können, wie ich hoffe, als Grundlage dienen, um die Entstehung von Dyspnoe und Blutdrucksteigerung bei Kranken mit Herzinsufficienz zu beurteilen. Einzelheiten darüber seien einer späteren Veröffentlichung vorbehalten, in der ich über das Verhalten der Wasserstoffzahl des Blutes bei Herzkranken berichten werde.

## Zusammenfassung.

Bei $CO_2$-Anhäufung im Blut wird durch die Verschiebung der Wasserstoffzahl des Arterienblutes in gleicher Weise wie das Atemzentrum auch das Gefäßzentrum erregt, nur ist das Atemzentrum wesentlich empfindlicher.

Bei Absinken des $p_H$-Wertes im Blute um etwa 0,15 entsteht eine kaum noch erträgliche Dyspnoe, die Blutdrucksteigerung beträgt dabei aber nur rund 20 mm Hg.

Bezüglich der Erregbarkeit der beiden Zentren besteht zwischen Kaninchen und Mensch kein wesentlicher Unterschied.

Bei $O_2$-Mangel im Blute sind Dyspnoe und Blutdrucksteigerung nicht durch Verschiebung der Wasserstoffzahl des Blutes bedingt,

sondern im Sinne von Winterstein zentrogen, d. h. durch Aenderung der h der Zentren selbst hervorgerufen; die Wasserstoffzahl des Blutes wird dabei durch verstärkte Ventilation der Lunge nach der alkalischen Seite hin verschoben.

Damit eine Dyspnoe von eben noch erträglicher Stärke entsteht, muß bei gutem Kreislauf der $O_2$-Gehalt des Blutes um mindestens 25 % des normalen, wahrscheinlich aber noch stärker herabgesetzt sein, die Blutdruckerhöhung übersteigt dabei kaum 30 mm Hg.

Bei kurzdauernder Dyspnoe tritt eine nachweisbare Anhäufung nicht flüchtiger organischer Säuren im Blute nicht auf.

Angestrengte Atemtätigkeit macht an und für sich keine Blutdrucksteigerung.

Bei willkürlicher hochgradiger Steigerung der Atmung wächst der $p_H$-Wert im Blute beträchtlich, während der Blutdruck in der Regel etwas absinkt (bis um etwa 15 mm Hg).

---

**Druckfehlerberichtigung zu Heft 3.**

Auf S. 139, Zeile 12 von oben, muß es heißen statt 6—10 9—10.

# Zwei Fälle von Leuchtgas-Vergiftung.

Von

Prof. **Aufrecht**-Magdeburg.

Der eine der beiden Fälle von Leuchtgasvergiftung mit eigenartigem Verlauf betrifft ein 19jähriges Dienstmädchen. Sein Bett stand in der Küche. Im Dezember 1922 etwas nach 11 Uhr nachts wurde die Dienstherrschaft durch furchtbares Schreien, das aus der Küche in ihr Schlafzimmer drang, geweckt. Als das Ehepaar hineilte, machte sich schon vor der Küchentür intensiver Gasgeruch bemerklich. Die Tür aber war verschlossen. Sie mußte eingeschlagen werden. Es fand sich nun, daß der Gasschlauch sich vom Gasrohr gelöst hatte und eine große Menge Gas ausgeströmt war. Zunächst wurde der entsprechende Gashahn geschlossen und das Fenster der zu ebener Erde gelegenen Küche geöffnet. Vor demselben war schon infolge des Schreiens das gesamte Dienstpersonal des großen Hauses zusammengelaufen. Das Dienstmädchen in der Küche schrie fortwährend und war dabei vollkommen bewußtlos. Zufällig befand ich mich in einer Gesellschaft in dem gleichen Hause. Ich wurde etwa 20 Minuten nach dem Beginn des Schreiens hinzugeholt. Als ich in den Küchenraum eintrat, bestand noch ein so intensiver Gasgeruch, daß mir das Atmen schwer wurde. Das Schreien hatte aufgehört. Aber es bestand weiter vollkommene Bewußtlosigkeit und beide Arme befanden sich in unlösbarer Beuge-, beide Beine in Streckkontraktur. Ich ließ die Patientin zunächst in einen anderen Raum bringen und eiskalte Umschläge auf den Kopf machen. Nach etwa einer Viertelstunde ließ die Kontraktur nach; die Kranke reagierte auch auf Anrufen mit Augenaufschlagen, aber zu sprechen war sie nicht fähig. Der Puls war die ganze Zeit über kräftig und von normaler Frequenz.

Am nächsten Morgen erfuhr ich, daß sie hinterher ruhig geschlafen habe und zur gewohnten Zeit aufgestanden sei. Ich fand sie schon mit dem Aufräumen der Wohnung beschäftigt. Sie erklärte mir, daß sie nur noch über Mattigkeit zu klagen habe. Die weitere Erkundigung ergab, daß sie bisher stets gesund gewesen sei insbesondere niemals Zeichen von Hysterie bestanden hätten.

Meines Wissens ist bisher von Schreikrämpfen als Einsetzen einer Leuchtgasvergiftung noch nicht berichtet worden. Ohne diese wäre zweifellos das Ausströmen des Gases länger unbemerkt geblieben und der tödliche Ausgang eingetreten.

Der zweite Fall von Leuchtgasvergiftung betrifft mich selbst. Im Sommer 1920 hielt ich mich einige Wochen im Harz auf. Eines Tages bestellte ich mir im Hotel ein Bad. Um 9 Uhr morgens betrat ich die Badestube, schloß das bis dahin offene Fenster und weilte eine Viertelstunde im Bade. Als ich fast angekleidet war und ohne jede störende Empfindung dastand, knickten plötzlich meine Knie ein — ich hatte noch den Gedanken, wie ein Taschenmesser, das einschnappt — und ich lag da. In der Vermutung, daß es sich um eine Leuchtgasvergiftung handeln könne, bot ich meine ganze Energie auf und schleppte mich nach meinem der Badestube glücklicherweise gegenüber liegenden Zimmer. Dort brach ich wieder zusammen, lag etwa eine halbe Stunde bewußtlos auf dem Fußboden und schleppte mich dann bis zu meinem Bett, auf das ich mich warf. Ich lag wohl etwas länger wie eine Stunde, ob bewußtlos oder schlafend weiß ich nicht, dann konnte ich mich erheben und ankleiden. Erst da bemerkte ich, daß meine Fäces, aber nicht der Harn während meiner Bewußtlosigkeit abgegangen waren. Gegen 1 Uhr konnte ich schon an der Mittagsmahlzeit teilnehmen. Ich war nur etwas matt, aber sonst beschwerdefrei.

Auf meine dem Hotelwirt gemachte Mitteilung von dem Ereignis erwiderte er mir, er sei erstaunt, daß mir vom Personal nicht mitgeteilt worden sei, ich möchte das Fenster in der Badestube offen lassen, weil etwas Gas ausströme.

Trotz meines sehr guten Geruchssinnes habe ich in wachem Zustande keinen Gasgeruch bemerkt. Das war wahrscheinlich die Folge der erst nach meinem Eintritt in die Badestube einsetzenden und allmählichen Einwirkung geringer

Gasmengen, die aber doch ausgereicht haben, um eine nicht gerade als unerheblich anzusehende Vergiftung zuwege zu bringen. Wenn ich ein paar Minuten länger im Bade geweilt hätte, wäre ich wohl nicht lebendig herausgekommen. Die Störung der Motilität als Vorläufer der Trübung des Bewußtseins konnte wohl nur in diesem Stadium der Intoxikation zur Wahrnehmung kommen.

Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“
(Direktor: Geh.-Rat Neufeld)
Abteilung für Tropenkrankheiten (Direktor: Prof. Cl. Schilling).

# Eine modifizierte Schüffner'sche Blutfärbung.

Von

**Hermann Hackenthal.**

In der Tropenabteilung des Instituts hatte sich das Bedürfnis herausgestellt, bei der Malariadiagnose eine Methode der Leukocytenuntersuchung zu besitzen, die zuverlässiger ist als der bisher gebräuchliche Trockenausstrich, die vor allem die Diagnose des sog. „Großen Mononucleären“ absolut sicher gestattet, sowie die verschiedene Verteilung der Zellen, wie sie im Ausstrich die Regel ist, ausschaltet.

Die vorliegende Arbeit soll nun die Kliniker auf eine schon vor Jahren von Prof. Schüffner (Münchener medizinische Wochenschrift 1911 Nr. 27) veröffentlichte und von uns etwas modifizierte Methode der Vitalfärbung des Blutes (s. u. unter Technik) aufmerksam machen und zu deren praktischer Erprobung anregen.

Die Fehlerquellen des Trockenausstrichs (Prof. Cl. Schilling, Deutsche medizinische Wochenschrift 1922 Nr. 40) fallen bei dieser Methode fort: Die Verteilung der Blutzellen ist absolut gleichmäßig; zerstörte oder künstlich veränderte Zellen sind außerordentlich selten; man kann vielmehr beim Vergleich mit dem frischen ungefärbten Blute (starke Abblendung) feststellen, daß alle Zellen und Kerne ihre vitale Gestalt behalten. Alle im Trockenausstrich unterscheidbaren Zellarten lassen sich leicht und sicher voneinander trennen. Wie weiter unten ausgeführt, wird aber die Einteilung in Segment- und Stabkernige hinfällig. Sicher gestaltet sich die Erkennung des „Großen Mononucleären“, sowie dessen Abtrennung vom großen Lymphocyten einerseits und dem Myelocyten andererseits.

Zu diagnostischen Zwecken weiter ausbaubar erscheint das Verhalten der Erythrocyten bei der Färbung mit salzsaurem Methylenblau, dasjenige der Leukocyten gegenüber dem Thionin und der bei Vitalfärbungen bekannte Färbungs-Entfärbungsprozeß der Leukocyten.

### Technik.

Schüffner'sche Lösung: NaCl 4,0; Borax 0,1; konzentrierte Karbolsäure 3,0; Formalin 1,0; Aqua destillata 1000,0.

Auf je 2 ccm Schüffnerlösung 1—2 Tropfen gesättigte wässerige Methylenblaulösung (Methylenblau medicinale Höchst) und 1 Tropfen gesättigte wässerige Dahlialösung (G. A. Hesterberg, Berlin, Luisenstraße 39).

Von dieser Farblösung, die vor dem Gebrauch frisch hergestellt sein muß, nimmt man 0,1 ccm in ein schmales zylindrisches Glasgefäß (4—5 cm lange Stücke eines Glasrohrs von 0,5—0,7 cm Innenweite, die an einer Seite zugeschmolzen sind), dazu 20 cmm Blut. Die Blutentnahmekapillare (aus dem Sahli- oder Gower'schen Hämoglobinometer) muß kurz zuvor mit Schüffner'scher Lösung durchspült worden sein, da sonst ein großer Teil der Leukocyten an der Glaswand (besonders in den oberen Teilen — bei Graduierung also zwischen dem 15. und 20. cmm —) kleben bleibt; vorheriges Durchziehen mit Schüffnerlösung verhindert dies mit Sicherheit. Die Blutmischung wird des öfteren gut durchgeschüttelt, besonders kräftig vor der Entnahme von Blutfarbstoffgemisch zur Untersuchung. Hierzu benutzt man am besten eine — wieder zuvor mit Schüffnerlösung durchspülte — Glaskapillare, bringt einen kleinen Tropfen auf einen sauberen Objektträger und bedeckt ihn mit einem Deckglas. Das Deckglas wird mit Vaseline umrandet, um Verdunstung und damit verbundene Zerstörung der Blutelemente hintanzuhalten. Die Größe des Tropfens muß so abgemessen sein, daß er „gerade ausreicht", den Zwischenraum zwischen Objektträger und Deckglas zu füllen, das heißt einerseits muß der Deckglasrand überall erreicht werden, andererseits darf das Deckglas nicht „schwimmen". Die Blutzellen liegen dann ohne Strömungsbewegungen fast in einer optischen Ebene nebeneinander.

Bei warmem Wetter geht die Färbung der Leukocyten schneller vor sich als bei kaltem.

Die Erythrocyten bleiben ungefärbt bis auf diejenigen, die auch im Trockenausstrich bei Metachromasie als dunkler gefärbt erscheinen; diese werden schwach blau bis blau-violett. Kerntrümmer von Erythroblasten, Punktierungen inklusive der Schüffner'schen Tüpfelung bei Malaria werden gut gefärbt. Poikilocytose, Anisocytose sind einwandfrei kenntlich.

### Der Färbungs-Entfärbungsprozeß an den Leukocytenkernen.

Bei fortgesetzter Beobachtung kann man folgende Phasen der Färbung beobachten: 1. Phase. Die Granula färben sich blau-

schwarz, der Kern nimmt die Farbe nur in Spuren an, das Plasma bleibt farblos. 2. Phase. An einer einzigen Stelle der Zellperipherie färbt sich dann der zwischen den Granulis liegende Zellinhalt (Plasma) dunkler als die die Zelle umgebende Flüssigkeit; es bildet sich also bei der Dahlia-Methylenblaufärbung an dieser Stelle eine blaue Kuppe. Der Vorgang ist nur selten zu beobachten 1. weil die „Einbruchsstelle" des Farbstoffs an der seitlichen Peripherie liegen muß, 2. weil infolge der Klebefähigkeit der Leukocyten, die demzufolge in der Mehrzahl an der unteren Fläche des Deckglases festsitzen, der dem Beobachter sichtbare Teil mit dem Flüssigkeitsmedium gar nicht in Kontakt steht, der Einbruch also auf der entgegengesetzten, unteren Seite erfolgen muß und hier weniger deutlich, meist durch den Kern verdeckt ist, 3. weil nach dem Einbruch die Verteilung des Farbstoffs sehr schnell vor sich geht: 3. Phase. Die Farbstoffkuppe dehnt sich aus, wird dabei blasser und man erkennt später die Ausbreitung an dem Nacheinanderdunkel-Werden von Granulis und Zellkernteilen; Granula und Kern reißen den Farbstoff an sich; denn schließlich sind Granula und Zellkern gefärbt, das Plasma jedoch wieder farblos. Mit dem letztgenannten Grunde (3) steht im Einklang, daß man die Übergänge von der gar nicht oder gering gefärbten zur gut gefärbten Zelle selten zu Gesicht bekommt. — Die Färbung von Granula und Zellkern nimmt allmählich an Stärke zu, um nach Erreichung eines Maximums, das längere Zeit beibehalten wird, wieder nachzulassen — fast bis zur völligen Entfärbung. Die Unterscheidung von schwach gefärbten und entfärbten Zellen ist leicht und sicher (siehe unten).

Dieser Prozeß verläuft nun aber durchaus nicht gleichmäßig; man findet von jeder Leukocytenart gar nicht bis schwach, kräftig gefärbte und entfärbte Zellen in demselben Präparate. Das relative Mengenverhältnis wechselt natürlich je nach der Färbezeit.

Zum Studium des Kernfärbungsprozesses kann man die Schüffner'sche Methylenblaufärbung empfehlen. Die Technik ist dieselbe wie bei der Methylenblau-Dahliamethode. Man ersetzt den Dahliatropfen durch einen weiteren Tropfen Methylenblau. Die Granula außer denjenigen der Eosinophilen bleiben ungefärbt. Die Färbung geht langsamer vor sich. Die besten Bilder liefert altes, azurhaltiges Methylenblau (Mansonblau).

Acido-, Neutro-, Basophilie (s. u.) sind für den verschieden schnellen Ablauf des Färbeprozesses nicht verantwortlich zu machen.

## Leukocytenbilder nach 30–60 Minuten Färbezeit mit Methylenblau-Dahlia.

### I. Das myeloische System.

1. Polynucleäre.

$1^1/_2$—2 Erythrocytendurchmesser.

Der Kern blaßblau bis dunkel blauviolett; die Form entspricht nicht den aus den Giemsapräparaten bekannten Bildern. Je mehr man mit der Technik des vorsichtigen Gebrauchs der Mikrometerschraube bekannt wird, um so deutlicher wird, daß die Kerne bandförmig sind mit vielgestaltigen, oft scharfwinkligen Windungen und Knicken und mehr oder weniger starken keulenförmigen Verbreiterungen an den Bandenden, sowie an den oder in der Nähe derjenigen Stellen, an welchen das Band in eine andere Richtung umbiegt. Zuweilen sind inmitten der Bandverdickungen punktförmige Gebilde zu erkennen.

Das Plasma farblos, hell leuchtend, mit vielen punktförmigen dunklen Granulis, gegen die Umgebung scharf abgegrenzt.

1 a) Eine seltene Form des Kernes unterscheidet sich folgendermaßen: Er ist etwas massiger, dunkel blauviolett, doch nicht allseitig scharf abgrenzbar, da besonders in den Knickungswinkeln eine schmale, nach der Plasmagrenze zu heller werdende in der Kernfarbe gehaltene Chromatinschicht besteht.

2. Basophile.

a) Rote, punktförmige Granula im Plasma bei wie gewöhnlich gefärbtem, meist hellblauem Kerne.

b) Kern farblos, massig, zuweilen nur als verwaschener graublauer Untergrund in Erscheinung tretend. Der schmale Protoplasmasaum wird von einer relativ kleinen Zahl grobkörniger kugeliger Granula ausgefüllt, die im Zentrum schwarzblau erscheinen, aber einen rotvioletten Rand haben. Eine besonders schöne Granulafärbung erreicht man bei diesen Zellen mit Azur = altem rötlich schimmerndem Methylenblau oder reinem Azur = mit Chloroform aus altem Methylenblau extrahiert.

3 Eosinophile.

$1^1/_2$—2 Erythrocytendurchmesser. Die Zellen sind vollgepfropft mit groben, schwarzblauen Granulis von unregelmäßiger Form; zwischen diesen kommt ein hell leuchtendes Protoplasma (wie bei den gewöhnlichen Polynucleären) zum Vorschein, das selbst farblos ist. Sehr oft ist der Kern durch die Granula verdeckt, zuweilen

aber sind die Granula besonders an einer Zellseite angehäuft und es läßt sich ein schwach bis mittelstark gefärbter bandförmiger Kern in dem granulaarmen Zellteil sehen.

4. Eine andere seltene Leukocytenart zeigt in der Kernform eine Übereinstimmung mit den Polynucleären, doch gebührt ihr wegen der Größe, anderen Färbbarkeit und Plasmastruktur eine Sonderstellung: Die Zellen sind 2—4 mal so groß wie die Polynucleären, haben eine unregelmäßige Begrenzung. Der Kern ist bandförmig und der Zellgröße entsprechend größer als derjenige der Polynucleären, stets blaßblau gefärbt, scharf abgrenzbar — der Rand wie mit einer Tuschefeder gezogen —. Das Plasma ist hell, nicht leuchtend, farblos, völlig strukturlos mit wenigen bis mittelvielen graublauen punktförmigen Granulis. Diese Zellen neigen anscheinend zum Zerfall, denn nach 1 Stunde Färbezeit konnte ich sie nur in verschwindend wenigen Fällen nachweisen.

5. Myelocyten.

$1^1/_2$—3 Erythrocytendurchmesser. Runde bis leicht ovale Kerne, denjenigen der Lymphocyten oft sehr ähnlich, doch ca. $^1/_2$ bis noch einmal so groß. Der Unterschied gegenüber dem Lymphocytenkern ist außer der Größe folgender: Der Myelocytenkern besitzt eine wenn auch undeutliche Innenstruktur, die sich in Form von wenigen graublauen strich- oder punktförmigen unscharf abgrenzbaren Stellen zeigt. Das Kernkörperchen ist bedeutend größer, oft bläschenförmig, zuweilen unregelmäßig begrenzt, hebt sich deutlich vom übrigen Kern infolge der dunkleren Färbung ab. Oft bestehen neben dem Kernkörperchen noch 1—2 ähnliche, aber kleinere und weniger intensiv gefärbte Kerneinschlüsse.

Bezüglich der Stärke der Färbung sind alle eingangs beschriebenen Unterschiede vorhanden.

Das Plasma ist farblos, leuchtend hell, demjenigen der Polynucleären sehr ähnlich. Granula können völlig fehlen, andererseits in den verschiedensten Arten und Mengen vorhanden sein von den feinkörnigen Formen der Polynucleären bis zu den groben der Eosinophilen.

Die Stigmata (großer runder [Lymphocyten-] Kern bei hell leuchtendem [Polynucleären-Zellen-] Plasma) machen die Diagnose des Myelocyten leicht.

## II. Das lymphatische System.

1. a) Lymphocyten.

Sie sind charakterisiert durch einen runden, ausgesprochen bläschenförmigen Kern mit einem exzentrisch liegenden Kernkörperchen.

Der Kern hat keine erkennbare Innenstruktur, seine Färbung ist gleichmäßig zart hellblau oder kräftig blauviolett (wie die dunklen Kerne der Polynucleären). Die Kernumgrenzung ist scharf, das Kernkörperchen punktförmig. Die kleinen Lymphocyten haben kreisrunde Kerne, die großen zuweilen eine leicht ovale Kernform infolge einer kleinen dellenförmigen Einbuchtung in der Nähe des Kernkörperchens. Bei der letztgenannten Art kommen, wenn auch sehr selten, zwei Kernkörperchen vor.

Nach der Protoplasmamenge kann man die Lymphocyten in „große" und „kleine" trennen. Die kleinen Lymphocyten haben davon nur einen kleinen allseitig gleichmäßigen Hof um den Kern, oft so fein, daß er kaum kenntlich ist.

Das Protoplasma unterscheidet sich wesentlich von dem der Polynucleären: Es leuchtet nicht hell auf. Bei den meisten Lymphocyten findet man eine Gliederung in Ekto- und Entoplasma durch die im letztgenannten befindlichen Einlagerungen. Diese bestehen aus amorphen kleinen Klümpchen, manchmal erscheinen sie als stäbchenartige Gebilde, die radiär zur Kernmitte angeordnet sind. Besonders deutlich tritt das Entoplasma bei den kleineren Lymphocytensorten hervor, wo es kappenförmig (halbmondförmig) dem Kern an der Seite anliegt, zu der das Kernkörperchen hingelagert ist.

Es kommen Zellen mit ovalem, zwei Kernkörperchen-haltigem Kerne und nicht leuchtendem Protoplasma vor, bei denen man im Zweifel sein kann, ob man sie zu den großen Lymphocyten oder den großen Mononucleären rechnen soll. Diese „fließenden Übergänge" sind jedoch derart selten, daß sie praktisch das Resultat der Differentialzählung nicht beeinflussen.

Blaßblau gefärbte Lymphocyten findet man stets — auch wenn das Blut mehrere Stunden gefärbt ist. Man kann solche Zellen mehrere Stunden lang kontinuierlich beobachten: Der Kern behält seinen hellblauen Farbton im Gegensatz zu der sich dunkel färbenden Lymphocytenart, quillt aber etwas auf. Da der Prozentsatz dieser Zellen bei gleichbleibender Gesamtzahl der Lymphocyten sehr schwankt, läßt es sich nicht feststellen, ob es sich um bloße

physiologische Eigentümlichkeiten derselben Zellart (Alter usw.) oder um zwei verschiedene Lymphocytenarten handelt.

b) Eine andere Lymphocytenart hebt sich besonders bei den Färbeversuchen mit Thionin (s. u.) besonders ab, d. h. sie färbt sich zuerst von allen anderen Zellen bei Beobachtung des Färbeprozesses unter dem Mikroskop. Sie läßt sich morphologisch im Dahlia-Methylenblaupräparate erkennen: Der Kern ist etwas kleiner als der gewöhnliche Lymphocytenkern, hat eine feine Innenstruktur und liegt genau konzentrisch in einem großen Protoplasmahof (oben beschriebenes Lymphocytenprotoplasma). Die Färbung ist meist kräftig blauviolett. Ein Kernkörperchen ist vorhanden, liegt aber nicht so nah an der Peripherie wie bei den übrigen Arten. Die Zellgröße beträgt $1^1/_2$—2 Erythrocytendurchmesser. Das Protoplasma besitzt keine Einlagerungen.

Bei allen Lymphocytenarten sieht man oft neben den für das Lymphocytenprotoplasma typischen, entoplasmatischen Einlagerungen einige wenige echte Granula, wie man sie bei den Polynucleären trifft. Diese liegen im Plasma meist in der Nähe des Kernkörperchens, ohne in ihrer Lage an Ekto- oder Entoplasma gebunden zu sein, können aber auch fehlen.

2. Große Mononucleäre.

Größe $1^1/_2$—2 Erythrocytendurchmesser. Kernstruktur und -färbbarkeit entspricht den Verhältnissen, die bei den gewöhnlichen Lymphocyten beschrieben sind. Die Kerne sind groß und haben häufig Nierenform. An beiden Nierenenden befindet sich ein punktförmiges Kernkörperchen. Die die Nierenform bedingende Kerneinschnürung kann verschieden stark ausgeprägt sein; im Extrem stellt der Kern eine doppelte Birnenform dar. Das Protoplasma ist charakteristisch für diese Zellart: Es entspricht zwar demjenigen der Lymphocyten bezüglich seines Verhaltens gegenüber dem durchfallenden Lichte, ist aber nicht in Ekto- und Entoplasma geschieden und zeigt eine zart blaue bis mittelkräftig blauviolette Färbung. Diese beruht auf einer gleichmäßigen staubartigen Verteilung über das ganze Protoplasma von dicht stehenden Einlagerungen feinster Pünktchen und Klümpchen, wie man sie im Entoplasma der Lymphocyten findet. — Bei den schwach gefärbten Kernen entspricht die Kernfarbe derjenigen des umgebenden Protoplasmas, bei den stark gefärbten hebt sich der Kern durch seine dunklere Farbe ab.

3. Beim Studium der Blutbilder einer myeloischen Leukämie fand ich eine Zellform, die morphologisch den Myelocyten ähnelt,

aber nach dem Verhalten des Plasmas zu dem lymphatischen System gerechnet werden muß. Der Kern entspricht den oben beschriebenen Myelocytenkernen, hat aber oft eine deutliche dunkle Kernmembran, das Plasma ist gefärbt und zeigt dieselben Eigenheiten wie dasjenige der großen Mononucleären (s. u.). Die Kernfärbung ist entweder ebenso stark wie die des Plasmas oder dunkler. Die Kerninnenstruktur kommt deutlicher als bei den echten Myelocyten zum Vorschein.

4. Erythroblast.

Entspricht in seiner Größe einem Erythrocyten oder ist eine Spur größer. Der Kern ist klein, rund und dunkel, mit einem ca. $^1/_4$—$^1/_2$ so großen Radius wie ein Erythrocyt. Das Protoplasma ist entweder ganz hell und ungefärbt oder schwach blauviolett. Ein Teil der Erythroblasten besitzt kleine bis mittelgroße Granula.

Die entfärbten Zellen:

Protoplasma und Kerne haben die Farbe des umgebenden Farbstoffmediums. Zell- und Kerngrenzen treten scharf hervor — wie mit einer Feder gezeichnet, doch meist etwas verzogen. Die Zellen erscheinen kleiner, Granula und Protoplasmaeinlagerungen fehlen, die Protoplasmaeigentümlichkeiten gegenüber dem durchfallenden Lichte sind verschwunden: Die Zellen machen den Eindruck, als seien das Protoplasma und der Kerninhalt ausgelaugt und die leeren Hüllen mit der Färbeflüssigkeit angefüllt worden.

Die übrigen Zellarten des normalen und pathologischen Blutes zu beobachten hatte ich mangels klinischen Materials keine Gelegenheit. Mit den wiedergegebenen Bildern dürfte wohl der Erweis gebracht sein, daß die Methode jedenfalls den differentialdiagnostischen Anforderungen des Praktikers genügt.

Die relativen Zahlen der Leukocytenarten weichen von denjenigen des Trockenausstrichs etwas ab: Die Lymphocyten und Großen Mononucleären sind prozentual etwas häufiger auf Kosten der Polynucleären. Die Normalstandortzahlen sind folgende: Polynucleäre: 56—62, Lymphocyten: 27—32, Große Mononucleäre: 6—8, Eosinophile: 1—3, Basophile und Myelocyten 0—1.

Zur Klärung der Frage, ob bei dem verschieden schnellen Ablauf der Färbung bei den Leukocyten Acido-, Neutro- oder Basophilie eine Rolle spielen, wurden folgende Versuche angestellt:

1. Färbung mit salzsaurem Methylenblau: Auf 1 ccm Schüffner 4—5 Tropfen altes Methylenblau + 20 cmm $^1/_1$ Salzsäure. 0,1 ccm Farblösung + 20 cmm Blut. Technik wie bei der Methylenblau-Dahliafärbung.

Reine Kernfärbung. Wenige Minuten nach dem Hineinbringen des Blutes in die Farblösung kann man die oben angegebenen Färbungsunterschiede in krassester Form feststellen: Ein Teil der Kerne bleibt ebenso wie das Protoplasma farblos. Man muß mit stark abgeblendetem und gut zentriertem Lichte untersuchen, um die farblosen Zellen nicht zu übersehen; die anderen Kerne sind kräftig blau bis blaurötlich.

An den Leukocyten kann man lebhafte Lobopodienbewegungen feststellen: Aus dem hell leuchtenden Protoplasma der Polynucleären wölbt sich — stets nur in einer Richtung — ein Bruchsacklobopodium aus einer homogenen, klar durchsichtigen, nicht leuchtenden und ungefärbten Masse hervor, führt Bewegungen aus, wird wieder eingezogen usw. Die Zellgrenze hebt sich als ein feiner dunkler Umrandungsstrich ab. Bei den kleinen Lymphocytensorten konnte Lobopodienbewegung nicht festgestellt werden, doch sind Protoplasmabewegungen und Formveränderungen einwandfrei wahrnehmbar. Der Salzsäurezusatz schädigt also die Leukocyten nicht.

Die Erythrocyten sind nur als Schatten vorhanden. In einigen Erythrocyten sieht man blauschwarze Klümpchen oder Pünktchen, zuweilen in Form eines keilförmigen Strichs. Sehr selten kommt folgendes Formelement vor: Eine schwarzblaue Kugel in fast Erythrocytengröße. Im eigenen Blute waren die angegebenen Erscheinungen so selten, daß sie anfangs für ein Zufalls- oder Kunstprodukt gehalten wurden. Bei der Untersuchung pathologischer Blutbilder (Scharlach, Ruhr) hatte jedoch die Mehrzahl der Erythrocyten derartige Einlagerungen, auch waren die kugeligen Gebilde relativ häufig.

2. Färbung mit Thionin.

Dieser Farbstoff ist sehr empfindlich gegen Säuren, löst sich leicht in Aqua destillata, Alkohol und alkalischen Lösungen mit einem kräftig blauroten Farbenton. Mit konzentrierten Laugen wird Thionin leuchtend rot, mit konzentrierten Säuren hellblau.

Technik: 15 Tropfen einer wässerigen (Aqua dest.) gesättigten Thioninlösung auf 1 ccm Schüffnerlösung; kurz vor dem Gebrauch filtrieren. 0,1 ccm Farbstofflösung + 20 cmm Blut. Der Blut-Farbstofftropfen leuchtet im durchfallenden Licht des Mikroskops rot auf.

Wenn man die Färbung unter dem Mikroskop verfolgt, so werden zunächst alle Zellkerne schwach bis mittelkräftig blau, was bei den einzelnen Zellen verschieden lange dauert.

Den weiteren Verlauf beobachtet man am besten an den kleinen Lymphocyten. Wie bei der Methylenblau-Dahliafärbung kommt es nach einiger Zeit zum Farbstoff„einbruch", doch färbt das Thionin nicht blau sondern rot. Man sieht das Thionin als von Anbeginn an zart rosa Wolke eindringen und sich rasch über die ganze Zelle ausbreiten. Sobald es auf die entoplasmatischen Einlagerungen und den Kern trifft, nehmen diese nicht etwa erst einen dunkleren Blauton an, sondern werden sofort leuchtend rot. In der ersten Phase also färbt Thionin den Kern blau, in der zweiten rot; das chemische Verhalten der Zelle macht also eine Wandlung durch. Da man im Stadium der Blaufärbung des Kernes Protoplasmaströmungen und zuweilen Lobopodienbewegung feststellen kann, nach dem Farbumschlag jedoch nicht mehr, läßt sich schließen, daß mit dem veränderten chemischen Verhalten auch die Vitalität der Zelle verändert ist.

Bei der Thioninfärbung fehlt der Entfärbungsprozeß: nach einigen Stunden kommt es zur Auflösung der Leukocyten (rot gefärbte Kerntrümmer).

Bemerkenswert ist das Verhalten der bei der Dahlia-Methylenblaufärbung morphologisch gesondert beschriebenen Lymphocytenart: Sie nimmt als erste den roten Farbton an.

3. Salzsaure Methylenblau-Thioningegenfärbung.

Bei einem Präparat mit salzsaurem Methylenblau — ohne Vaselineumrandung des Deckgläschens —, das so lange gefärbt ist, daß auch die anfangs farblosen Zellen einen kräftig blauen Kern zeigen, wird an den Rand des Deckgläschens ein Tropfen gesättigter wässeriger Thioninlösung gebracht. Es wirken also dann an der Berührungsstelle der beiden Farbstoffmedien ein saurer und ein alkalischer Farbstoff. Beim Hineinlaufen des Thionins kommt es zu reichlichen Niederschlägen (rote Nadeln, amorphe Klumpen usw.); doch kann man feststellen, daß die durch das salzsaure Methylenblau zu Anfang zuerst färbbaren, jetzt überfärbten blauen Kerne durch das Thionin in wenigen Augenblicken leuchtend rot umgefärbt werden, während bei den übrigen diese Umwandlung langsamer vonstatten geht. Dieselben Zellen, die den sauren Farbstoff zuerst annehmen, werden auch durch den alkalischen am frühesten gefärbt. Anscheinend kommen also Acido- oder Basophilie bei dem zeitlich verschieden schnellen Ablauf der Kernfärbung nicht in Betracht.

Zur demonstrativen Darstellung roter und blauer Leukocytenkerne nebeneinander in demselben Präparat wurde folgender Weg beschritten:

1. Einen kleinen Tropfen Blut mit einem ebensogroßen Tropfen

reinen alten Methylenblaus auf einem Objektträger vorsichtig mit einer Impffeder mischen. Der entstehende Blut-Methylenblautropfen soll möglichst steil und prall sein und durch den Impffedergebrauch recht wenig verbreitert werden (Eintrocknungserscheinungen am Rande werden vermieden).

2. Nach zwanzig Sekunden wird ein Tropfen einer 1 $^0/_{00}$ Cyclaminlösung hinzugesetzt und in derselben Art vermischt (Menge variabel: der Tropfen muß lasurfarben-blau werden).

3. Darauf Zusatz von 2 Tropfen Bleiacetat, Mischung.

4. 1 Tropfen gesättigte wässerige Thioninlösung, Mischung.

Der Sinn dieser Maßnahmen ist folgender: Es soll eine starke Blaufärbung der Kerne durch unverdünntes Methylenblau erfolgen. Da das Blut in so geringer Verdünnung schlecht untersuchbar ist, wird Hämolyse durch Cyclamin erreicht und hinterher das Cyclamin durch Bleiacetat im Überschuß neutralisiert; Gegenfärbung mit Thionin. Erfolg: In jedem Gesichtsfeld 3—4 gut erhaltene Leukocyten, die Erythrocyten sind völlig aufgelöst. Der zeitlich verschiedene Ablauf der Färbung kommt deutlich zur Darstellung: Die bei den oben angegebenen Methoden am schnellsten färbbaren Kerne sind leuchtend rot, der Rest kräftig blau.

Aus der II. medizinischen Klinik (Fr. Müller) München.

# Über den Eiweißumsatz im Stickstoffminimum eines Akromegalen und über seine Beeinflussung durch Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes.

Von

**S. J. Thannhauser** und **Friedrich Curtius.**

Falta[1]) hat angegeben, daß bei der Akromegalie die endogene Harnsäureausscheidung erhöht sei. Diese Erhöhung der endogenen Harnsäure könnte verursacht sein durch eine Steigerung der Harnsäurekonzentration im Urin, gewissermaßen als das Gegenbild der Gicht, oder die vermehrte Harnsäureausscheidung könnte ihre Ursache haben in einem vermehrten Umsatz der Kernsubstanzen.

Um diese Frage zu klären, haben wir einen besonders ausgeprägten Fall von Akromegalie auf das Stickstoffminimum gesetzt in der Voraussicht, daß eventuell einem erhöhten Abbau der Kernsubstanz auch eine Steigerung des minimalen Eiweißbedarfes, d. h. des Wertes für das Stickstoffminimum parallel gehen werde.

Der 66jährige L. R. stammt aus gesunder Familie. Die Verwandten der mütterlichen Seite waren außergewöhnlich groß. Die eigenen Kinder sind normal groß. Mit fünf Jahren hatte Patient Krämpfe. Er war ein ziemlich schlechter Schüler. Mit 21 Jahren trat er mit einer Größe von 182 cm und Schuhnummer 48 zum Militär ein. 1895 bemerkte er ein allmähliches Größerwerden des Unterkiefers, auch Zunge, Nase und Unterlippe vergrößerten sich.

1910 Rheumatismus.

1914 Atemnot und andere Erscheinungen von Herzinsufficienz (gesteigerter Bronchialkatarrh, Ascites, Beinödeme).

Vita sexualis intakt.

---

1) Falta, Berliner klin. Wochenschr. 1912.

Befund: Lange, knollig verdickte Nase, Brognatie, dicke Lippen und Zunge, lange Ohren, Tonsillen hypertrophisch, Schilddrüse normal, Hirnnerven o. B.

Mächtiger, faßförmiger Thorax (109 cm) normale, schlecht verschiebliche Lungengrenzen, keine Dämpfungen. Vereinzelte trockene R.G.

Herzgrenzen oben 3. Rippe nach rechts 5 cm, nach links 13 cm von der Medianlinie. Systolisches Geräusch besonders über der Spitze hörbar. R.R. 200/120.

Leber um einen Querfinger verbreitert.

Nervensystem o. B.

Hände und Füße sehr groß, verdickte Phalangen. Unterschenkel etwas ödematös.

Blutzucker 328.

Von 100 g Dextrose werden in 24 Stunden 40 g wieder ausgeschieden.

Zucker im Urin vorübergehend nachweisbar, Albumen Opalescenz.

Röntgenbild des Kopfes: deutliche Vergrößerung der Sella.

Der Patient wird am 21. IV. auf Stickstoffminimum gesetzt.

Kostzettel:

| g | | Kalorien | Eiweißgehalt |
|---|---|---|---|
| 100 | Zucker | 391 | — |
| 100 | Plätzchen [1]) | 776 | 0,95 |
| 50 | Butter | 380 | 0,40 |
| 300 | Sago | 969 | 4,50 |
| 400 | Kartoffel | 352 | 6,40 |
| 50 | Pudding [2]) | 739 | 1,10 |
| 400 | Apfelkompott | 236 | 1,60 |
| | | 3843 | 14,95 |

Insgesamt werden täglich 15 g Eiweiß = ca. 3 g N eingeführt. Gesamtkalorienzahl 3842 Kal. pro Kilogramm Körpergewicht 39. In den mitgeteilten 3 Versuchsreihen wurde die gleiche Kost gegeben.

| Datum | Urinmenge u. spez. Gewicht | Körpergewicht | Ū | | | Kreatinin | | | Gesamt-N | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | g % | Tag M. | g pro kg | % g | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M. | g pro |
| 21. IV. | 1900/11 | 96,5 | 0,039 | 0,752 | 0,007 | 0,092 | 1,75 | 0,018 | 0,463 | 8,80 | 0,0 |
| 22. IV. | 1610/12 | 96 | 0,052 | 0,839 | 0,008 | 0,010 | 1,61 | 0,016 | 0,379 | 6,06 | 0,0 |
| 23. IV. | 2660/09 | 95,5 | 0,031 | 0,833 | 0,008 | 0,060 | 1,89 | 0,016 | 0,252 | 6,57 | 0,0 |
| 24. IV. | 1540/11 | 95 | 0,039 | 0,609 | 0,006 | 0,095 | 1,46 | 0,015 | 0,252 | 3,89 | 0,0 |
| 25. IV. | 2140/09 | 95 | 0,036 | 0,776 | 0,008 | 0,075 | 1,60 | 0,016 | 0,274 | 6,30 | 0,0 |
| 26. IV. | 2360/08 | 94,5 | 0,029 | 0,700 | 0,009 | 0,055 | 1,29 | 0,013 | 0,224 | 5,29 | 0,0 |
| 27. IV. | 2200/08 | 94,2 | 0,039 | 0,871 | 0,009 | 0,065 | 1,42 | 0,015 | 0,252 | 5,55 | 0,0 |
| 28. IV. | 2110/09 | 93 | 0,035 | 0,752 | 0,009 | 0,075 | 1,58 | 0,017 | 0,365 | 7,70 | 0,0 |
| 29. IV. | 2260/10 | 93 | 0,036 | 0,835 | 0,009 | 0,072 | 1,63 | 0,017 | 0,2667 | 6,02 | 0,0 |

1) Die Plätzchen enthalten 37,6 g Butter, 47,2 g Zucker, 95,2 g Kartoffelstärke.

2) Der Pudding enthält 50 g Ötker, 50 g Zucker, 50 g Butter.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die endogene Harnsäure ($\overline{U}$) absolut und pro kg Körpergewicht berechnet erhöht ist. Normalwerte sind: absolute Menge 0,3—0,4 g Tagesmenge und für das kg Körpergewicht berechnet 0,0042—0,0055 g. Unser Akromegaler zeigt Tageswerte, die sich zwischen 0,7 und 0,87 bewegen. Auch pro kg Körpergewicht berechnet sind die Werte trotz seines hohen Körpergewichtes und seiner Größe beträchtlich erhöht. Sie schwanken zwischen 0,006 und 0,009 g pro kg Körpergewicht. Dabei ist die Konzentration der $\overline{U}$ im Urin nicht erhöht: die vermehrte Ausscheidung geschieht durch verstärkte Diurese.

Die gleichlaufend bestimmten Kreatininausscheidungswerte sind normal: 1,29—1,89 Tagesausscheidung und 0,013—0,018 pro kg Köpergewicht.

Parallel mit der erhöhten Harnsäureausscheidung geht eine erhöhte N-Ausscheidung im N-Minimum. Die Normalzahlen für das N-Minimum liegen beim Mann mit 60 Jahren nach Heyer und Grothe im Mittel 0,037 g pro kg Körpergewicht. Tagesausscheidung im Mittel = 2,33 g N. Bei dem Akromegalen fanden wir Werte, die zwischen 0,05 und 0,08 g pro kg Körpergewicht schwankten, bei 6,02—7,70 g täglicher Gesamtstickstoffausscheidung im Urin.

Aus diesem Versuch ist zu ersehen:

1. daß bei unserer akromegalen Versuchsperson die vermehrte Ausscheidung der $\overline{U}$ durch einen vermehrten Umsatz der Vorstufen der $\overline{U}$, also der Kernsubstanz, bedingt sein dürfte.

2. daß neben dem erhöhten Umsatz der Nucleotide auch ein erhöhter Eiweißumsatz gegenüber der Norm stattfindet.

Der akromegale Patient wurde, nachdem er abermals auf Stickstoffminimumkost gesetzt war, einer therapeutischen Bestrahlung der Hypophyse unterworfen. Wir wollten natürlich mit den Strahlen vorzüglich die Hypophyse treffen, es ist aber nach der Art der Bestrahlungstechnik das ganze Gehirn der Strahlenwirkung ausgesetzt gewesen.

25. 5. auf die rechte Schläfe 83 % H.E.D.
26. 5. „ „ linke „ 83 % „
28. 5. „ „ Stirnmitte 83 % „
29. 5. Nackenbestrahlung 100 % „

Die insgesamt für die Hypophyse berechnete Tiefendosis beträgt 98 % H.E.D. Dies dürfte für eine eventuelle Einwirkung auf einen Tumor genügen, da nach Wind die Carcinomdosis 90 bis 110 % H.E.D. beträgt.

## Reiber II.

| Datum | Urinmenge spez. Gewicht | Körpergewicht | $\overline{U}$ | | | Kreatinin | | | Gesamt-N | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | g % | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M | g pro kg | % g | Tag M. | g pro kg | $\overline{U}$ | Kreat. | Rest-N |
| 23. V. | 2220/12 | 96 | 0,031 | 0,686 | 0,007 | 0,052 | 1,15 | 0,012 | 0,399 | 8,33 | 0,08 | | | |
| 24. V. | 2760/11 | 96,8 | 0,030 | 0,844 | 0,009 | 0,057 | 1,58 | 0,012 | 0,2667 | 7,45 | 0,07 | | | |
| 25. V. | 2880/10 | 96 | 0,033 | 0,950 | 0,009 | 0,050 | 1,44 | 0,014 | 0,3229 | 7,50 | 0,09 | 0,005 | 0,002 | 0,017 ← |
| 26. V. | 2880/10 | 96 | 0,027 | 0,777 | 0,008 | 0,047 | 1,36 | 0,014 | 0,1404 | 4,09 | 0,04 | | | ← |
| 27. V. | 2020/11 | 96 | 0,018 | 0,383 | 0,004 | 0,067 | 1,35 | 0,014 | 0,1502 | 2,62 | 0,02 | | | |
| 28. V. | 2220/13 | 95,2 | 0,027 | 0,594 | 0,006 | 0,067 | 1,35 | 0,014 | 0,1720 | 3,77 | 0,03 | | | ← |
| 29. V. | 3320/09 | 95,2 | 0,018 | 0,607 | 0,006 | 0,047 | 1,57 | 0,016 | 0,1283 | 4,25 | 0,04 | | | ← |
| 30. V. | 3900/09 | 95,5 | 0,015 | 0,559 | 0,005 | 0,035 | 1,29 | 0,013 | 0,0341 | 3,01 | 0,03 | | | |
| 31. V. | 2220/11 | 95,5 | 0,030 | 0,666 | 0,007 | 0,058 | 1,28 | 0,013 | 0,1375 | 3,04 | 0,03 | | | |
| 1. VI. | 2300/10 | 94 | 0,021 | 0,485 | 0,005 | 0,056 | 1,28 | 0,013 | 0,1375 | 3,10 | 0,03 | | | |
| 2. VI. | 2500/08 | 94 | 0,018 | 0,454 | 0,005 | 0,050 | 1,25 | 0,013 | 0,1179 | 2,94 | 0,03 | | | |
| 3. VI. | 2610/12 | 94 | 0,015 | 0,397 | 0,004 | 0,055 | 1,43 | 0,015 | 0,0982 | 1,49 | 0,01 | | | |
| 4. VI. | 2210/08 | 94,5 | 0,024 | 0,530 | 0,005 | 0,060 | 1,32 | 0,013 | 0,1123 | 2,47 | 0,02 | | | |
| 5. VI. | 2680/11 | 95 | 0,015 | 0,403 | 0,004 | 0,090 | 2,71 | 0,016 | 0,1404 | 3,76 | 0,03 | 0,005 | 0,003 | 0,016 |
| 6. VI. | 2880/10 | 94,2 | 0,018 | 0,518 | 0,005 | 0,055 | 1,58 | 0,016 | 0,0968 | 2,68 | 0,02 | | | |

Irgendwelche subjektiven Beschwerden sind im Anschluß an die Bestrahlung nicht aufgetreten. Patient fühlte sich im Gegenteil wohler. Im Aspekt des Patienten war nach der Bestrahlung eine Veränderung bemerkbar. Der Patient hatte vor der Bestrahlung einen verwitterten, groben Gesichtsausdruck. Nach der Bestrahlung waren die Gesichtszüge des Patienten wesentlich milder, der Gesichtsausdruck war ein anderer. In der Akromegalie als solcher war eine Veränderung nicht festzustellen.

Herr Dr. Hammer hatte die Liebenswürdigkeit die Bestrahlung auszuführen.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß durch die Bestrahlung bei dem akromegalen Patienten sowohl die endogene Harnsäuremenge, wie auch die Stickstoffausscheidung im N-Minimum von erhöhten Werten auf niedere Werte herabgesetzt wurde. Es dürfte der Schluß gerechtfertigt sein, daß dieser Befund durch ein Sinken des endogenen Umsatzes der Kernsubstanzen wie auch gleichlaufend durch ein Absinken des endogenen Eiweißumsatzes im N-Minimum verursacht ist.

Da zur Beurteilung der Bestrahlungswirkung die beiden vor der Bestrahlung liegenden Tage der zweiten Versuchsperiode ungenügend sind, sei auf die Zahlen der ersten Periode verwiesen, während welcher der Harnsäure- und Stickstoffumsatz ohne Beeinflussung untersucht wurden. Wie oben erwähnt, schwanken die Tagesmengen, welche der Akromegale an $\bar{U}$ ausschied, zwischen 0,70 und 0,87 g. Auf das kg Körpergewicht berechnet schied er 0,006—0,009 g täglich aus. Demgegenüber stehen die in Tabelle II zu findenden Zahlen nach der Bestrahlung: die $\bar{U}$-Tagesausscheidung schwankt zwischen 0,38 und 0,77 g. Letzterer Wert wurde aber nur noch am 2. Bestrahlungstage erreicht. In der Folge wurde der Wert von 0,66 g Tagesmenge nicht mehr überschritten. Die Ausscheidung pro kg Körpergewicht schwankt zwischen 0,004 und 0,008 g.

Auch der Eiweißumsatz des Akromegalen zeigt durch die Bestrahlung eine ganz ausgeprägte Verringerung. Den oben erwähnten Zahlen (6,02—7,70 g N Tagesausscheidung, 0,05—0,08 g N pro kg Körpergewicht), welche aus der 1. Versuchsperiode vor der Bestrahlung gewonnen wurde, stehen die in der Tabelle II angeführten nach der Röntgenbestrahlung gegenüber. Gesamtstickstoffausscheidung im Harn zwischen 1,49 und 4,09 g bei einer Ausscheidung pro kg zwischen 0,01 und 0,04 g N.

## Reiber III.

| Datum | Urinmenge spez. Gewicht | Körpergewicht | $\overline{U}$ | | | Kreatinin | | | Gesamt-N | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | g % | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M. | g pro kg | $\overline{U}$ | Kreat. | Rest-N |
| 5. VII. | 3328/08 | 97,7 | 0,016 | 0,5312 | 0,005 | 0,052 | 1,726 | 0,07 | 0,16 | 5,31 | 0,054 | | | |
| 6. VII. | 3340/08 | 96,5 | 0,012 | 0,4008 | 0,004 | 0,047 | 1,569 | 0,016 | 0,12 | 4,01 | 0,041 | | | |
| 7. VII. | 1900/09 | 95,5 | 0,014 | 0,266 | 0,002 | 0,95 | 1,425 | 0,014 | 0,88 | 3,45 | 0,035 | | | |
| 8. VII. | 1100/09 | 95 | 0,016 | 0,1960 | 0,002 | 0,117 | 1,284 | 0,013 | 0,38 | 3,74 | 0,039 | | | |
| 9. VII. | 1520/10 | 94,5 | 0,024 | 0,3640 | 0,003 | 0,130 | 1,976 | 0,020 | 0,35 | 5,32 | 0,056 | | | |
| 10. VII. | 1580/09 | 94,5 | 0,022 | 0,3470 | 0,003 | 0,099 | 1,532 | 0,016 | 0,28 | 4,42 | 0,046 | 0,005 | 0,003 | 0,022 |
| 11. VII. | 1140/11 | 94,5 | 0,018 | 0,2050 | 0,002 | 0,120 | 1,368 | 0,014 | 0,29 | 3,07 | 0,033 | | | |
| 12. VII. | 920/10 | 94 | 0,024 | 0,2000 | 0,002 | 0,140 | 1,288 | 0,013 | 0,39 | 3,40 | 0,036 | | | ← |
| 13. VII. | 1230/09 | 94 | 0,026 | 0,3328 | 0,003 | 0,087 | 1,113 | 0,011 | 0,29 | 3,71 | 0,039 | | | |
| 14. VII. | 1680/09 | 94 | 0,024 | 0,4030 | 0,004 | 0,090 | 1,512 | 0,016 | 0,25 | 4,20 | 0,045 | | | |
| 15. VII. | 2320,07 | 94 | 0,022 | 0,5100 | 0,005 | 0,085 | 1,942 | 0,020 | 0,20 | 4,64 | 0,049 | | | |
| 16. VII. | 2380/04 | 94 | 0,009 | 0,2140 | 0,002 | 0,050 | 1,190 | 0,012 | 0,16 | 3,80 | 0,040 | | | ← |
| 17. VII. | 2040/09 | 93,5 | 0,012 | 0,2440 | 0,002 | 0,080 | 1,632 | 0,017 | 0,14 | 3,85 | 0,030 | 0,006 | 0,003 | 0,020 ← |

In einer 3. Versuchsperiode wurde der N-Stoffwechsel des Patienten nochmals untersucht und eine erneute (2.) Bestrahlungsreihe vorgenommen.

Die Kost war die gleiche wie bei den vorerwähnten Versuchen. Auch die Bestrahlung wurde in gleicher Dosierung vorgenommen. Die Abstände der einzelnen Bestrahlungstage waren (aus äußeren Gründen) etwas verändert gegenüber der ersten Bestrahlungsserie (s. die Pfeile in obiger Tabelle).

Wie aus Tabelle III hervorgeht, sind die Zahlen für die Harnsäureausscheidung nach der ersten Bestrahlungsserie niedrig geblieben, d. h. niedriger als in Tabelle I. Die tägliche Ausscheidung an $\overline{U}$ schwankt zwischen 0,167 (einem allerdings ausnahmsweise niedrigen Wert) und 0,531 g, die Ausscheidung pro kg Körpergewicht zwischen 0,002 und 0,005 g.

Bei dieser starken Nachwirkung der ersten Röntgentiefenbestrahlung, die sich auch in einer deutlichen Besserung des subjektiven Befindens äußerte, war nicht zu erwarten, daß eine 2. Bestrahlungsserie die N- bzw. die $\overline{U}$-Ausscheidung noch weiter herabsetzen werde. Es zeigen auch tatsächlich die nach der 2. Bestrahlung gewonnenen Werte (s. Tabelle III) keine wesentliche Änderung gegenüber den vorher ermittelten Zahlen. Nach der Bestrahlung wurde täglich ausgeschieden zwischen 0,22 und 0,51 g $\overline{U}$. Die Zahlen pro kg Körpergewicht schwanken zwischen 0,002 und 0,005 g U.

Ebenso verhält es sich mit der Ausscheidung von Gesamtstickstoff im Harn. Vor der 2. Bestrahlungsserie wurden ausgeschieden zwischen 3,42 und 5,31 g N pro Tag. Die Ausscheidung pro pro kg Körpergewicht betrug 0,035 bis 0,056 g N. Nach der 2. Bestrahlung wurden ausgeschieden zwischen 2,85 und 4,64 g pro die, pro kg Körpergewicht zwischen 0,030 und 0,049 g. Die Herabsetzung ist zwar vorhanden, aber zu gering, als daß aus ihr eine deutliche Wirkung auch der 2. Bestrahlungsserie erschlossen werden dürfte.

Ebenso wie während der 1. und 2. Versuchsperiode zeigte der Kreatininstoffwechsel auch während der 3. Versuchsperiode keine Abweichungen von der Norm.

Um eine Vorstellung darüber zu gewinnen, ob die hier beobachtete Beeinflussung des N-Stoffwechsels durch die Röntgenbestrahlung des Kopfes eine allgemein zu beobachtende Erscheinung sei, oder ob die Wirkung eine der Akromegalie spezifische Reaktions-

weise darstellt, unterzogen wir auch eine nicht akromegale Versuchsperson etwa gleichen Alters unseren Untersuchungen.

Der 57jährige Patient M. A. war wegen Arteriosklerose in unserer Klinik in Behandlung. Erhielt vom 3. VII. bis 13. VII. einschließlich die gleiche Kost wie Patient L. R., nur mit dem Unterschiede, daß M. A. 200 g Kartoffel weniger erhielt. Somit erhielt er täglich 3667 Kal. Pro kg Körpergewicht erhielt er 60 Kal. Insgesamt täglich 11.75 g Eiweiß, also ca. 2 g N pro die. Ab 14. VII. erhielt er eine geringere Nahrungsmenge (der Pudding verursacht ihm lebhafte Übelkeit); der Kostzettel war jetzt folgender:

| | | Eiweißgehalt | Kalorien |
|---|---|---|---|
| 100 g | Zucker | — | 391 |
| 160 „ | Plätzchen | 0,95 | 776 |
| 50 „ | Butter | 0,40 | 380 |
| 20 „ | Sago | 3,00 | 646 |
| 20 „ | Kartoffel | 3,20 | 176 |
| 40 „ | Apfelkompott | 1,60 | 236 |
| 4 „ | Pfefferminztee | — | — |
| | | 9,15 | 2605 |

Dies entspricht einer täglichen Zufuhr von rund 2 g N und 42 Kal. pro kg Körpergewicht.

Zunächst bestimmten wir in 9 Vortagen die Harnsäure-, Kreatinin- und Gesamtstickstoffausscheidung im Urin. Darauf unterzogen wir den Patienten einer Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes; er wurde am 12., 13., 16. und 18. VII. bestrahlt. Die Dosierung war die gleiche wie oben bei Patient L. R. geschildert. Auch dieser Patient zeigte keine Störungen weder subjektiver noch objektiver Art.

Der Patient schied vor der Bestrahlung zwischen 0,103 und 0,264 g $\bar{U}$ täglich aus. Pro kg Körpergewicht zwischen 0,002 und 0,004 g $\bar{U}$. Nach der Bestrahlung schwanken die Tagesmengen zwischen 0,194 und 0,354 g, pro Körpergewicht werden ausgeschieden zwischen 0,003 und 0,005 g $\bar{U}$.

Die Kreatininausscheidung ist ebenfalls normal. Die Ausscheidung pro die schwankt zwischen 0,82 und 1,3 g, pro kg Körpergewicht zwischen 0,012 und 0,022 g. Diese Zahlen zeigen auch keine Veränderungen durch die Bestrahlung. Es werden ausgeschieden zwischen 0,78 und 1,4 g täglich und zwischen 0,011 und 0,024 pro kg Körpergewicht.

Das N-Minimum ist bei den untersuchten Patienten relativ hoch. Er scheidet vor der Bestrahlung zwischen 1,20 (ausnahmsweise niedriger Wert) und 4,18 g N täglich aus. Die nach der Bestrahlung ermittelten Zahlen schwankten zwischen 2,75 und 3,92 pro die. Die Ausscheidung pro kg Körpergewicht beträgt vor

| Datum | Urinmenge spez. Gewicht | Körpergewicht | $\overline{U}$ | | | Kreatinin | | | Gesamt-N | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | g % | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M. | g pro kg | g % | Tag M. | g pro kg | $\overline{U}$ | Kreat. | Rest-N |
| 3. VII. | 2220/09 | 61 | 0,015 | 0,330 | 0,005 | 0,049 | 1,043 | 0,019 | 0,28 | 6,216 | 0,101 | | | |
| 4. VII. | 1500/08 | 61 | 0,010 | 0,150 | 0,002 | 0,070 | 1,050 | 0,017 | 0,08 | 1,20 | 0,020 | | | |
| 5. VII. | 880/14 | 61,3 | 0,024 | 0,211 | 0,003 | 0,100 | 0,960 | 0,016 | 0,40 | 3,52 | 0,050 | | | |
| 6. VII. | 1300/08 | 62 | 0,010 | 0,130 | 0,002 | 0,070 | 0,910 | 0,014 | 0,26 | 3,38 | 0,054 | | | |
| 7. VII. | 1500/04 | 62 | 0,012 | 0,180 | 0,002 | 0,055 | 0,825 | 0,012 | 0,18 | 3,70 | 0,041 | | | |
| 8. VII. | 1840/07 | 62 | 0,013 | 0,237 | 0,003 | 0,047 | 0,864 | 0,013 | 0,14 | 2,576 | 0,041 | | | |
| 9. VII. | 1700/08 | 62 | 0,011 | 0,187 | 0,003 | 0,057 | 0,969 | 0,015 | 0,21 | 3,57 | 0,057 | | | |
| 10. VII. | 1140/10 | 62 | 0,019 | 0,216 | 0,003 | 0,077 | 0,877 | 0,014 | 0,20 | 3,28 | 0,036 | 0,003 | 0,003 | 0,034 |
| 11. VII. | 2200/09 | 62 | 0,012 | 0,264 | 0,004 | 0,062 | 1,364 | 0,022 | 0,19 | 4,18 | 0,067 | | | |
| 12. VII. | 1540/09 | 61,5 | 0,018 | 0,272 | 0,004 | 0,070 | 1,078 | 0,014 | 0,22 | 3,388 | 0,054 | | | ← |
| 13. VII. | 980/10 | 60 | 0,021 | 0,196 | 0,003 | 0,072 | 0,705 | 0,011 | 0,40 | 3,92 | 0,065 | | | ← |
| 14. VII. | 1180/09 | 60,5 | 0,030 | 0,354 | 0,005 | 0,077 | 0,968 | 0,014 | 0,27 | 3,186 | 0,052 | | | |
| 15. VII. | 1500/05 | 60 | 0,020 | 0,300 | 0,005 | 0,052 | 0,980 | 0,013 | 0,21 | 3,15 | 0,052 | | | |
| 16. VII. | 2040/04 | 60 | 0,012 | 0,244 | 0,004 | 0,052 | 1,060 | 0,017 | 0,17 | 3,408 | 0,056 | | | ← |
| 17. VII. | 1980/07 | 60 | 0,012 | 0,237 | 0,004 | 0,075 | 1,485 | 0,024 | 0,17 | 3,366 | 0,056 | 0,004 | 0,003 | 0,019 |
| 18. VII. | 1620/09 | 60,5 | 0,012 | 0,1944 | 0,003 | 0,057 | 0,923 | 0,015 | 0,17 | 3,754 | 0,046 | | | ← |

der Bestrahlung zwischen 0,020 und 0,067 g N gegenüber 0,046 und 0,065 nach der Bestrahlung.

Wir sehen also, daß bei der hier untersuchten nicht akromegalen Person die Röntgenbestrahlung des Kopfes ohne Einfluß auf den N-Stoffwechsel blieb.

## Zusammenfassung.

An einem Kranken mit Akromegalie wurde die Beobachtung Falta's bestätigt, daß der endogene Purinwert, d. h. die tägliche Harnsäureausscheidung erhöht ist. (Normalzahlen 0,004 bis 0,0055 g $\bar{U}$ pro kg. Bei der Akromegalie 0,006—0,009 g $\bar{U}$ pro kg.)

Gleichlaufend mit der erhöhten endogenen Harnsäureausscheidung fanden wir eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung im Stickstoffminimum. (Normalzahlen 0,03—0,05 g pro kg, bei einem Individuum gleichen Alters — 60 Jahre — 0,037 g N pro kg (Heyer); 60jähriger Akromegaler 0,05—0,08 g pro kg.) Aus diesen Befunden zogen wir den Schluß, daß bei unserem akromegalen Patienten der Umsatz der Kernsubstanzen und der Eiweißumsatz im N-Minimum erhöht ist. Beide Erscheinungen, Erhöhung des Umsatzes der Kernsubstanzen und Erhöhung des Eiweißumsatzes im Stickstoffminimum, ließen sich durch Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes beeinflussen. Die endogene Harnsäureausscheidung und die Stickstoffausscheidung im Stickstoffminimum ging von erhöhten Werten nach der Bestrahlung auf annähernd normale Werte zurück. (0,006—0,009 g $\bar{U}$ pro kg vor der Bestrahlung, 0,004—0,008 pro kg nach der Bestrahlung. 0,05—0,08 g N pro kg vor der Bestrahlung, 0,01—0,04 g pro kg N nach der Bestrahlung.)

Ein normales Individuum gleichen Alters zeigte keine Beeinflussung der N-Ausscheidung im N-Minimum und der endogenen Harnsäureausscheidung durch Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes.

Inwieweit die beobachtete Beeinflussung des Eiweiß- und Kernsubstanzumsatzes von seiten des Zentralnervensystems bei unserem akromegalen Patienten durch die Bestrahlung der Hypophyse oder durch die Bestrahlung anderer Hirnteile verursacht sein dürfte, kann bei der angewandten Bestrahlungstechnik nicht angegeben werden.

Aus der zweiten medizinischen Klinik der Universität München.
(Vorstand: Professor Friedrich Müller.)

# Vergleichende chemische Analysen normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten.

Von

**Ad. M. Brogsitter** und **Erich Krauß.**

(Mit 1 Abbildung.)

Für das Zustandekommen des diabetischen Comas hatte Weigert bereits im Jahre 1890 eine toxische Schädigung der Plexus chorioidei angenommen. Auf einer ähnlichen Basis versuchte nun neuerdings P. v. Monakow auch das urämische Coma zu erklären. Seine Hypothese stützt er einmal durch chemische Analysen des Serums und des Liquor cerebrospinalis und daneben besonders durch den Nachweis von pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Plexus chorioidei bei Urämikern. Diese pathologisch-anatomischen Befunde erfuhren von Saito keine Bestätigung und auch Tannenberg kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß die von v. Monakow beschriebenen Veränderungen mit der Urämie an sich nichts zu tun haben.

Durch v. Monakow's neue Erklärungsversuche der Urämie veranlaßt, teilen wir zunächst eine Reihe von Vergleichsbestimmungen mit vom Rest-N, von Harnsäure, Kreatinin und Kochsalz im Serum und in der Cerebrospinalflüssigkeit. Vereinzelt finden sich in der Literatur bereits ähnliche Untersuchungen angeführt (Widal, Javal, Halliburton, Wolf, Schönborn, Woods, Rosenberg, Cullen und Ellis, Myers und Fine, Klein u. A. Eine systematische Bearbeitung, vor allem im Hinblick auf die v. Monakow'sche Hypothese, steht jedoch noch aus. Im besonderen herrscht noch Unklarheit über das Verhältnis von Serum- zu Liquor-Harnsäure.

## Tabelle 1.

| Nr. | Diagnose | $\bar{U}$ [1]) im Serum | $\bar{U}$ [1]) im Liquor | Serum-$\bar{U}$ : Liquor-$\bar{U}$ | Kreatinin [1]) im Serum | Kreatinin [1]) im Liquor | NaCl [1]) im Serum | NaCl [1]) im Liquor | Rest-N [1]) im Serum | Rest-N [1]) im Liquor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hysterie | 2,28 | 0,68 | 3,35 : 1 | 2,34 | 2,0 | | | | |
| 2 | Gesund | 2,34 | 0,75 | 3,1 : 1 | | | | | | |
| 3 | „ | 4,14 | 1,68 | 2,46 : 1 | | | | | | |
| 4 | „ | 2,76 | 1,38 | 2,0 : 1 | | | | | | |
| 5 | Aortenlues, Aneurysma | 2,75 | 0,63 | 4,37 : 1 | 2,48 | 1,77 | | | | |
| 6 | Erysipel (abgel.) | 2,05 | 0,51 | 4,02 : 1 | | | | | | |
| 7 | Diphtherie | 3,60 | 0,94 | 3,83 : 1 | | | | | | |
| 8 | Kombin. Vitium cordis decomp. ante exitum | 9,25 | 2,50 | 3,70 : 1 | 3,75 | 3,35 | | | | |
| 9 | Aortenlues, Herzinsufficienz | 4,15 | 1,20 | 3,46 : 1 | 2,40 | 2,16 | | | | |
| 10 | Arthritis def. | 1,36 | 0,56 | 2,43 : 1 | | | | | | |
| 11 | Kombin. Mitralfehler, decomp. | 3,5 | 1,55 | 2,25 : 1 | 2,10 | 2,10 | 640 | 735 | | |
| 12 | Myodegeneratio cordis | — | — | — | 2,0 | 1,48 | | | | |
| 13 | Tumor cerebri | — | — | — | 2,40 | 1,66 | 600 | 760 | | |
| 14 | „ | 1,75 | 0,92 | 1,90 : 1 | 1,7 | 1,4 | 585 | 720 | 31,0 | 42,1 |
| 15 | Hypophysentumor | 3,0 | 0,94 | 3,2 : 1 | | | | | | |
| 16 | Hämangiom in der Nähe des Kleinhirns | 3,0 | 1,18 | 2,54 : 1 | | | | | | |
| 17 | Encephalitis | 3,95 | 1,53 | 2,52 : 1 | 2,10 | 1,56 | 620 | 740 | | |
| 18 | Otitis media, Meningitis | 3,7 | 1,86 | 1,99 : 1 | 2,10 | 2,15 | | | | |
| 19 | „ | 6,7 | 4,2 | 1,59 : 1 | | | | | | |
| 20 | Apoplexie, Meningismus | 2,15 | 1,14 | 1,89 : 1 | | | | | | |
| 21 | Absceß im Frontalhirn | 8,35 | 4,5 | 1,85 : 1 | | | | | | |
| 22 | Meningitis tuberculosa | 2,40 | 1,24 | 1,97 : 1 | | | | | | |
| 23 | „ | 2,45 | 1,7 | 1,44 : 1 | 2,75 | 2,75 | 480 | 560 | 23,2 | 18,9 |
| 24 | „ | 2,05 | 1,56 | 1,31 : 1 | 1,25 | 1,0 | 530 | 810 | 37,9 | 25,3 |
| 25 | Tabes dors. Nonne Phase I—, keine Zellvermehrung | 3,10 | 1,11 | 2,77 : 1 | — | — | 550<br>570 | 710<br>720 | 30,9 | 16,2 |
| 26 | Dementia paralytica. Nonne +, Zellvermehrung | 2,24 | 1,08 | 2,07 : 1 | 2,46 | 2,12 | | | | |
| 27 | Tabes dors. Nonne Phase I +, Zellvermehrung Wa.-R. +++ | 2,19<br>2,7 | 1,22<br>1,5 | 1,79 : 1<br>1,80 : 1 | 1,05 | 2,50 | — | — | 9,83<br>$\hat{U}$—N | 10,53<br>$\hat{U}$—N |

Fortsetzung der Tabelle 1.

| Nr. | Diagnose | $\bar{U}$ [1]) im Serum | $\bar{U}$ [1]) im Liquor | Serum-$\bar{U}$ : Liquor-$\bar{U}$ | Kreatinin [1]) im Serum | Kreatinin [1]) im Liquor | NaCl [1]) im Serum | NaCl [1]) im Liquor | Rest-N [1]) im Serum | Rest-N [1]) im Liquor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28 | Lues cerebrospinalis, Zellvermehrung, Nonne + | 3,5 | 2,02 | 1,73 : 1 | | | | | | |
| 29 | Lues congen. Epileptiforme Anfälle. Zellen vermehrt. Nonne + | 2,19 | 1,3 | 1,68 : 1 | | | | | | |
| 30 | Tabes dorsalis. Zellvermehrung, Phase I + | 2,05 | 1,42 | 1,44 : 1 | | | | | | |

Die Bestimmungen wurden nach den an unserer Klinik üblichen Methoden ausgeführt.

Zunächst haben wir die Konzentrationsverhältniszahlen beim Normalen festgestellt. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, beträgt der Harnsäurewert des Liquor höchstens die Hälfte der Serum-Harnsäure und ist meist noch geringer. Der Kreatiningehalt ist entweder in beiden Flüssigkeiten gleich oder im Liquor etwas niedriger. Das Kochsalz zeigt das entgegengesetzte Verhalten, indem es um 120—150 mg-% im Liquor höher ist als im Serum. Soweit wir den Rest-N bestimmt haben, decken sich unsere Befunde mit den Angaben von Brun.

Unter den pathologischen Fällen weisen die Herzinsufficienzen dasselbe Verhältnis von Serum-Harnsäure zu Liquor-Harnsäure auf wie der Gesunde. Selbst bei schwereren Dekompensationen, wo die Harnsäure im Blut stark vermehrt sein kann (Krauß), schwankt das Verhältnis zwischen Serum- und Liquor-Harnsäure in denselben Grenzen wie bei den normalen Fällen. Dem Ansteigen der Blut-Harnsäure geht parallel ein Anwachsen der Liquor-Harnsäure. Für Kreatinin und Kochsalz gilt das Gleiche.

Ein abweichendes Verhalten bieten die meningitischen Affektionen; hier ändert sich das Harnsäurezahlenverhältnis zugunsten des Liquors, ohne Unterschied der Ätiologie des Krankheitsprozesses. Die luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems fallen in diese Gruppe, soweit ein positiver Nonne und eine Zellvermehrung auf eine Mitbeteiligung der Meningen hinweisen.

1) In mg-%.

Während dagegen eine Tabes dorsalis ohne entzündliche Erscheinungen der Meningen den normalen Fällen gleicht. In derselben Weise ist bei Fällen von Hirntumor ohne Beteiligung der Meningen das Harnsäureverhältnis von Serum und Liquor wie bei normalen Fällen. Dieser Umstand könnte vielleicht als diagnostisches Hilfsmittel dienen. In der Mehrzahl unserer Fälle können wir die Beobachtung Rosenberg's, daß bei Meningitiden das Kreatinin im Liquor höher ist als im Blut, nicht bestätigen. Das Verhalten des Kochsalzes soll im folgenden bei den Nierenerkrankungen noch näher besprochen werden.

In dieser Gruppe haben wir die verschiedenen Formen der Nierenerkrankungen zusammengestellt (Tabelle 2). Nach den Untersuchungen von P. v. Monakow soll bei der Urämie der Prozentgehalt des Liquors an Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure sich dem Serumwerte angleichen. Am ehesten könnte dies noch für den Harnstoff und den Rest-N gelten, wie neben früheren Untersuchungen (Widal, Brun, Myers und Fine) auch aus unserer Tabelle hervorgeht. Die Harnsäure und das Kreatinin zeigten in unseren Fällen nie das von v. Monakow behauptete Verhalten. Gerade in den urämischen Zuständen ist die Konzentration des Kreatinins im Liquor ganz erheblich niedriger als im Serum. Die Liquor-Harnsäure folgt dem Anstieg der Blut-Harnsäure am trägsten. Bei den schwersten Urämien, gleich ob sie langsam oder schnell entstanden sind, bleibt die Liquor-Harnsäure fast durchweg mindestens um die Hälfte gegen die Serum-Harnsäure zurück.

Solange sich beim Nierenkranken keine erhebliche Ausscheidungsstörung der Stoffwechselschlacken durch Vermehrung derselben im Blute anzeigt, bleibt ihr Verhältnis wie beim Gesunden. Kommt es aber zu einer Retention, so tritt auch eine Vermehrung von Stoffwechselprodukten im Liquor ein. Am schnellsten steigt der Rest-N, d. h. der Harnstoff, im Liquor an, dann erst das Kreatinin und zuletzt die Harnsäure. Treten, wie z. B. im Fall 9, die urämischen Erscheinungen plötzlich auf, so zeigt das Blut eine erhebliche Zunahme der Harnsäure, während sich der Harnsäuregehalt des Liquors nur unwesentlich ändert. Besteht dagegen die Urämie bereits einige Zeit, so gleicht sich die Liquor-Harnsäure allmählich der Serum-Harnsäure an. Es wird jedoch die beim Normalen gefundene Proportion zwischen Liquor- und Serum-Harnsäure niemals im Sinne v. Monakow's wesentlich verändert. Ähnlich, wenn auch nicht so ausgesprochen träge, folgt das Kreatinin. Bezüglich des Rest-N haben wir den schon vorliegenden Befunden nichts Neues beizufügen.

Tabelle 2.

| Diagnose | $\bar{U}$ [1] im Serum | $\bar{U}$ [1] im Liquor | Serum-$\bar{U}$ : Liquor-$\bar{U}$ | Kreatinin [1] im Serum | Kreatinin [1] im Liquor | NaCl [1] im Serum | NaCl [1] im Liquor | Rest-N [1] im Serum | Rest-N [1] im Liquor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gutartige genuine Schrumpfniere | 3,25 | 1,75 | 1,9 : 1 | 1,98 | 2,18 | | | | |
| „ | 3,15 | 1,6 | 2 : 1 | 2,00 | 2,00 | | | | |
| „ (ante exitum) | 9,5 | 2,8 | 3,4 : 1 | | | | | | |
| „ | 4,7 | 0,66 | 7,1 : 1 | | | 570 | 710 | 45,0 | 33,0 |
| Bösartige genuine Schrumpfniere | 12,2 | 2,45 | 5,0 : 1 | 5,6 | 3,8 | 690 | 855 | 124,0 | 118,0 |
| „ | 12,4 | 2,09 | 5,9 : 1 | 5,75 | 4,38 | 600 | 790 | 182,0 | 161,0 |
| „ | 4,75 | 0,7 | 6,8 : 1 | 7,65 | 3,36 | | | | |
| Akute Nephritis | 6,55 | 2,10 | 3,1 : 1 | 2,7 | 1,62 | 620 | 770 | 41,7 | 15,8 |
| Sekundäre Schrumpfniere 5. X. 23 | 4,65 | 1,68 | 2,76 : 1 | 3,55 | 1,48 | 585 | 770 | | |
| 7. XI. | 6,20 | — | | 3,20 | — | 590 | — | 46 | — |
| 15. XI. | 7,50 | 2,20 | 3,41 : 1 | 4,0 | 2,1 | 550 | 710 | 62 | 63 |
| (post mortem) 17. XI. | 15,0 | 7,0 | 2,14 : 1 | 12,0 | 5,9 | — | — | 308 | 174 |
| Sekundäre Schrumpfniere I. X. | 7,1 | 1,98 | 3,58 : 1 | 5,5 | 1,85 | | | | |
| 20. XII. | 14,7 | 2,28 | 6,45 : 1 | 12,1 | 4,40 | | | 202,0 | 180,0 |
| „ 17. IV. 21 | 11,8 | 3,6 | 3,28 : 1 | 20,0 | 8,8 | 500 | 750 | 292 | 261 |
| Urämie 18. IV. 21 | 11,25 | 6,7 | 1,68 : 1 | 30,0 | 13,5 | 480 | 700 | 342 | 336 |
| „ 24. IX. 21 | 15,0 | 3,9 | 3,84 : 1 | 20,0 | 8,5 | | | | |
| 27. IX. 21 | 16,4 | 4,5 | 3,64 : 1 | 22,0 | 10,5 | 470 | 700 | 295,0 | 256,0 |
| „ | 7,25 | 1,64 | 4,4 : 1 | 22,2 | 9,4 | 630 | 730 | 240 | 209 |
| „ 18. V. | | | | 9,0 | 2,58 | | | | |
| 21. V. | | | | 15,3 | 4,55 | 560 | 750 | 205 | 165 |
| Subchronische Glomerulonephritis | 10,0 | 1,85 | 5,4 : 1 | 3,55 | 2,95 | 580 | 790 | 95 | 65 |
| Chronische Glomerulonephritis | 9,9 | 1,35 | 7,3 : 1 | 8,2 | 3,5 | 575 | 770 | 115,8 | 96,9 |
| Bleiniere | 7,1 | 2,9 | 2,4 : 1 | | | 550 | 690 | 40,5 | 37,5 |
| Bleigicht, Schrumpfniere | 5,5 | 1,82 | 3,02 : 1 | 3,35 | 2,12 | 510 | 750 | $\hat{U}$—N 48,44 | $\hat{U}$—N 41,42 |
| „ 17. IX. 21 | 19,5 | 3,6 | 5,74 : 1 | 19,5 | 7,5 | 430 | 620 | 280 | 234 |
| 19. IX. 21 | 19,5 | 5,22 | 3,73 : 1 | 21,15 | 8,05 | 380 | 640 | 321 | 277 |
| „ 23. V. 23 | | | | | | 620 | 720 | | |
| 15. VI. | | | | | | 620 | 730 | | |
| 21. VII. | | | | 4,05 | 1,62 | 630 | 740 | | |
| 25. VII. | | | | | | 625 | 760 | | |
| 25. IX. | 5,8 | 1,42 | 4,08 : 1 | 4,30 | 1,54 | 630 | 760 | | |
| Gicht-Schrumpfniere | 14,0 | 4,04 | 3,46 : 1 | 10,0 | 5,0 | 680 | 825 | 238 | 216 |
| Sublimatniere | 11,62 | 4,85 | 2,4 : 1 | 15,3 | 6,05 | 440 | 680 | | |
| Amyloidschrumpfniere | 5,9 | 0,67 | 8,8 : 1 | | | 570 | 740 | 33,69 | 27,0 |
| „ | 5,1 | 2,08 | 2,45 : 1 | 4,5 | 2,5 | 600 | 690 | 65,3 | 54,1 |
| Nephrotische Schrumpfniere | 7,05 | 1,7 | 4,15 : 1 | | | 610 | 695 | | |
| Prostataabsceß, Cystitis, Pyelitis | | | | 3,15 | 1,52 | 630 | 880 | | |
| Medullarkrebs der Flex. coli dextra, Krebsnephrose, Urämie | 8,10 | 2,20 | 3,68 : 1 | 10,7 | 3,16 | 595 | 800 | 104 | |

1) In mg-%.

Der Kochsalzgehalt des Liquors geht im allgemeinen dem des Serums parallel. Fällt das Serum-Kochsalz im urämischen Stadium, wie dies schon länger bekannt ist (v. Monakow), unter den normalen Schwellenwert ab, so kommt dies auch in niedrigeren Liquorwerten zum Ausdruck. Wahrscheinlich infolge des unaufhörlichen Erbrechens sinkt bei manchen Meningitiden der Kochsalzwert im Blutserum ebenfalls ab. Aber der Kochsalzgehalt des Liquors geht nicht immer parallel dieser Kochsalzverarmung des Serums. Umgekehrt aber wird eine Steigerung der Kochsalzkonzentration des Serums sehr bald beantwortet mit einer Vermehrung des Liquor-Kochsalzes. Fall 19 auf Tabelle 2 veranschaulicht diese Verhältnisse, sowie die Tabelle 5, über die noch zu sprechen sein wird.

Anhangsweise dürfen wir hier vielleicht noch erwähnen, daß wir bei 5 Urämikern Methylenblau intravenös injizierten und den Liquor entgegen den positiven Angaben von Castaigne nicht gefärbt fanden. Bei der Sektion des einen Falles waren sämtliche Organe einschließlich der Dura mater blau gefärbt, nur das Gehirn nicht. Wir haben auch bei tuberkulösen und septischen Meningitiden Methylenblau intravenös injiziert und niemals eine Blaufärbung des Liquor feststellen können. Die Aufklärung für diese unsere negativen Befunde erbrachte die Versuchsanordnung, die Koch zur Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeit mittels Fluorescein angibt. Bei den verschiedensten Krankheitszuständen injizierten wir in die rechte Vena cubitalis Methylenblau, zuweilen auch Methylenblau-Silber (10 ccm einer 2 %igen Argochromlösung). Man hätte erwarten sollen, daß das gleichzeitig durch Venaepunctio linkerseits abgelassene und in kleinen mit Kaliumoxalat (1 gtt. einer 20 %igen Lösung) versehenen Reagenzröhrchen fraktioniert aufgefangene Venenblut nach Sedimentierung der Blutkörperchen ein blaues oder doch blaugrünlich verfärbtes Serum abscheidet. Es war jedoch nur die Spur einer solchen Färbung festzustellen, ganz im Gegensatz zu der außerordentlich deutlichen Erscheinung, die das Fluorescein macht.

In zahlreichen Versuchen haben wir uns übrigens von der Richtigkeit der Koch'schen Angaben überzeugen können. Auch wir haben bei schweren Kreislaufstörungen mehrfach eine „Blutströmungsgeschwindigkeit“ von 55—60 Sek. gefunden, die nach Koch eine infauste Prognose bedeutet. Bei 3 von diesen Fällen gelang es, die Herzkraft wieder zu heben und vorübergehend eine „Strömungsgeschwindigkeit“ von 25—30 Sek. zu erzielen. Diese Besserung währte allerdings nur einige Monate; im Laufe eines halben Jahres sind auch diese Patienten ad finem gekommen.

Bei der spätestens eine halbe Stunde nach der Venaepunctio ausgeführten Lumbalpunktion haben wir niemals nach intravenöser Methylenblauinjektion einen auch nur spurenweise gefärbten Liquor erhalten. Ebensowenig haben wir jemals einen Übertritt von Fluorescein in die Lumbalflüssigkeit gesehen. Dagegen verfügen wir über verschiedene Beobachtungen, die uns — im Widerspruch zu den negativen Befunden Rotky's — die Möglichkeit des Übertritts von Gallenfarbstoff in den Liquor vor Augen führten. Nicht in jedem Falle von Ikterus ist Gallenfarbstoff im Liquor vorhanden, wie neben früheren Untersuchungen auch unsere systematischen Lumbalpunktionen bei Ikterus auf der verschiedensten Grundlage dartun. Jeder schwere und länger dauernde Ikterus führt in vivo zum Übertritt von Gallenfarbstoff in den Liquor und verleiht ihm dadurch eine goldgelbe bis hellbräunliche Farbe. Der Lumballiquor ikterischer Leichen ist regelmäßig mehr oder minder gelb gefärbt, wie Schmorl schon vor 13 Jahren mitteilte.

Es ist bekannt, daß das Methylenblau bis zu einem gewissen Grade in der Blutbahn in die farblose Leukobase übergeführt wird. Daß die Umwandlung so vollständig und so momentan erfolgt, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, das ist eine Tatsache, die bisher nicht in Betracht gezogen wurde und auch neuerdings von Schulmann nicht genügend gewürdigt wird. Durch unsere Beobachtungen werden die Befunde von Sicard und Magelhaes erklärt, die einen Übergang von Methylenblau in den Liquor nicht feststellen konnten. Genauer gesagt haben wir gefunden, daß das Methylenblau jedenfalls nicht als Farbstoff in den Liquor kommt. Es wäre wohl denkbar, daß das Methylenblau auch im Liquor in Form der farblosen Leukobase enthalten ist, in welcher es unmittelbar nach der Injektion im Blute kreist. Der Nachweis wäre noch erst zu führen; er ist uns nicht gelungen. Auch die von Schulmann angegebene Methode mittels Trichloressigsäure führte im Liquor zu keinem Resultat, während wir im entsprechenden Serum eine schöne stahlblaue Färbung erzielten.

Bei der Untersuchung von Pleuraexsudaten und -transsudaten, sowie von entzündlichem als auch reinem Stauungsascites (Tabelle 3) zeigten die Harnsäure und das Kreatinin im wesentlichen eine gleiche Verteilung zwischen Serum und Flüssigkeit. Soweit Abweichungen hiervon konstatiert wurden, ergab sich kein gleichsinniges Verhalten. Kurz sei nur auf die hohen Harnsäurewerte bei Leberkarzinommetastasen hingewiesen, die bereits durch die Untersuchungen von Weil bekannt geworden sind.

Tabelle 3.

| Nr. | Diagnose | Ū [1] | | Kreatinin [1] | | NaCl [1] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | im Serum | im Pleuraerguß | im Serum | im Pleuraerguß | im Serum | im Pleuraerguß |
| 1 | Tuberkulöse Pleuritis | 4,43 | 5,33 | 2,10 | 2,30 | | |
| 2 | „ | 4,26 | 4,26 | | | 590 | 610 |
| 3 | „ | 3,40 | 3,30 | 2,45 | 2,30 | 580 | 635 |
| 4 | „ | 2.90 | 2,62 | 2,45 | 2,40 | 580 | 620 |
| 5 | „ | 2,60 | 3,15 | 2,10 | 2,0 | 600 | 625 |
| 6 | „ | 2,15 | 1,77 | | | | |
| 7 | „ | 1,23 | 1,35 | | | | |
| 8 | Otitis media, Sinusthrombose, Lungeninfarkt | 1,40 | 1,32 | | | | |
| 9 | Septische Pleuropneumonie | 2,10 | 2,10 | | | | |
| 10 | Darm-Ca, Pleurametastasen | 2,52<br>4,64 | 2,16<br>4,5 | | | | |
| 11 | Rezidivierendes Mamma-Ca, Pleurametast. | 2,85 | 2,8 | | | | |
| 12 | Muskul. Herzinsuffizienz | 3,10 | 2,34 | | | | |
| 13 | Komb. Vitium cordis decomp. Gutartige gen. Schrumpfniere | 3,90 | 4,15 | | | | |
| 14 | Komb.Vitium,Muskul. Herzinsufficienz | 6,80 | 7,00 | | | | |
| | | im Serum | im Ascites | im Serum | im Ascites | im Serum | im Ascites |
| 15 | Tuberkulöse Peritonitis | 2,4 | 2,4 | | | | |
| 16 | „ | 3,5 | 3,5 | 2,0 | 2,0 | | |
| 17 | Ca ventriculi | 2,6 | 3,50 | 2,35 | 2,25 | 590 | 660 |
| 18 | Ca pylori mit Lebermetastasen | 5,37 | 4,70 | | | | |
| 19 | Ca-Metast. der Leber | 6,16 | 5,95 | | | | |
| 20 | Komb.Vitium,Muskul. Herzinsufficienz | 6,80 | 8,10 | 2,43 | 2,95 | | |
| 21 | „ | 2,90 | 2,90 | 2,0 | 2,20 | | |
| 22 | Luet. Lebercirrhose | 2,95 | 3,50 | 2,35 | 2,25 | 610 | 640 |
| 23 | „ | 3,15 | 3,20 | 2,80 | 2,30 | 600 | 645 |

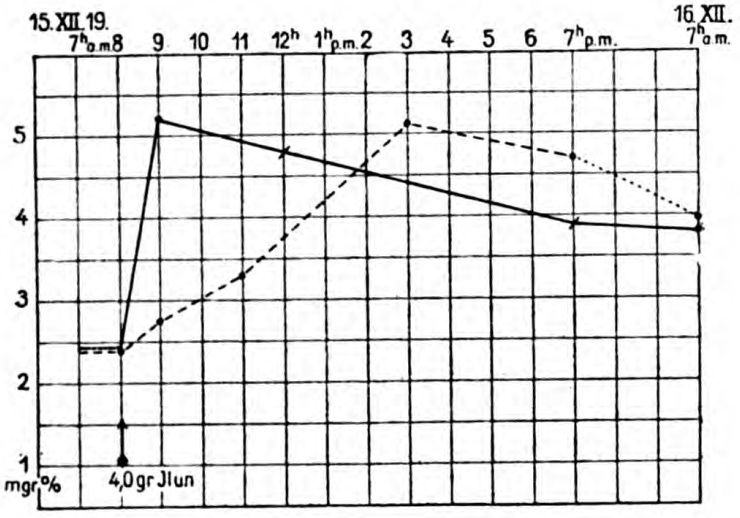
Aus unseren Untersuchungen an Ödematösen geht hervor, daß die Harnsäure in ihrer Verteilung auf Serum und Ödem nicht dieses einheitliche Verhalten zeigt, wie es Beckmann angenommen hat. Dies lehrt ein Blick auf unsere Tabelle 4. Die verschiedene Verteilung ist wohl bedingt durch den jeweils verschieden gerichteten Flüssigkeitsstrom. Ähnlich wie die Harnsäure verhält sich auch das Kreatinin. Eine Serienuntersuchung, deren Ergebnis

1) In mg-%.

wir in einem Kurvenbild mitteilen, veranschaulicht die Konzentrationsverhältnisse in Blutserum und Ödemflüssigkeit nach oraler Belastung mit 4,0 g Kreatinin. puriss. Bayer (Ilun).

Tabelle 4.

| Nr. | Diagnose | $\overline{U}$ [1] | | Kreatinin [1] | | NaCl [1] | | Rest-N [1] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | im Serum | im Ödem | im Serum | im Ödem | im Serum | im Ödem | im Serum | im Ödem |
| 1 | Vitium cordis decomp. | 3,90 | 3,65 | 1,0 | 1,50 | 600 | 660 | | |
| 2 | " | | | | | 600 | 660 | 21,60 | 19,60 |
| 3 | Muskuläre Herzinsuffizienz, Ca recti, Lebermetast. | 5,50 | 6,00 | | | 540 | 580 | | |
| 4 | Komb. Vitium cordis (2 Tage ante mortem) | 9,25 | 7,75 | 3,75 | 4,13 | | | | |
| 5 | Mitralfehler decomp. Gutartige genuine Schrumpfniere | 6,45 | 4,59 | | | | | | |
| 6 | Komb. Vitium cordis decomp. Gutartige genuine Schrumpfniere, Thrombose der Vena saphena magna | 3,90 | 4,50 | | | 540 | 595 | | |
| 7 | Komb. Vitium cordis decomp. Sekundäre Schrumpfniere | 6,8 | 7,6 | 2,43 | 2,43 | 605 | 665 | | |
| 8 | Chron. Nierenentzündung | 5,00 | 5,75 | 2,00 | 2,25 | 590 | 650 | 95,13 | 115,3 |
| 9 | Bleigichtschrumpfniere | 6,70 | 6,60 | 2,35 | 2,35 | 560 | 650 | 44,90 | 44,90 |
| 10 | " | 11,2 | 10,2 | | | | | | |




Kurve des Kreatiningehaltes von Blutserum und Ödemflüssigkeit nach oraler Belastung mit 4,0 g Kreatinin. Serum ——— Ödem ------.

1) In mg-%.

Das vom Magen-Darmkanal trotz der allgemeinen Stauung in seiner Hauptmenge verhältnismäßig rasch resorbierte Kreatinin hat einen steilen Anstieg der Kreatininkonzentration des Serums zur Folge. Wie in früheren Untersuchungen (Brogsitter) gezeigt wurde, ist diese starke Vermehrung des Serum-Kreatinins beim Nieren- und Herzgesunden von einem fast ebenso steilen Abfall gefolgt, der in längstens 24 Stunden den Kreatininspiegel vor der Gabe wieder erreichen läßt. Die beigegebene Serum-Kreatininkurve zeigt nun in typischer Weise einen Verlauf, wie ihn bei Nierenkranken P. v. Monakow nach Harnstoffbelastung und Brogsitter nach Belastung mit Kreatinin beschrieben haben. Die Ausscheidungsinsufficienz, gleichgültig ob sie primär bedingt ist durch Herz- oder Nierenleiden, äußert sich in dem flachen Verlauf des absteigenden Schenkels der Kurve. Bei bösartigen Schrumpfnieren verläuft die Linie nach Erreichung des Kulminationspunktes nahezu horizontal: Nach 6 und selbst nach 12 Stunden wurden Serum-Kreatininwerte beobachtet, die sich kaum von dem des Gipfels unterschieden.

Die fraktionierte Untersuchung der Ödemflüssigkeit auf ihren Kreatiningehalt ergibt einen langsamen Anstieg, wodurch der Gipfelpunkt dieser Kurve erst in die 7. Stunde nach der Gabe fällt. Während dieser Zeit wird also Kreatinin von der Blutbahn in die Gewebe (bis zur Konzentrationsgleichheit?) abgegeben. Zugleich erfolgt eine sehr mäßige Ausscheidung von Kreatinin durch die Nieren. Mit der dadurch allmählich eintretenden Verarmung des Serums an Kreatinin kommt das im Ödemwasser gespeicherte Kreatinin zur Rückresorption. Der nach 24 Stunden gefundene Serum-Kreatininspiegel bekundet, daß die Ausscheidung der verabfolgten Menge bei weitem noch nicht beendet ist. Auch jetzt besteht noch ein gewisses Gefälle Ödem → Serum.

In einem anderen Falle von schwerster Herzinsufficienz, bei dem alle Medikation versagte, wurde wiederholt vorübergehend subjektive Besserung durch Punktion der Höhlenergüsse erzielt. Zweimal konnte mit diesen Punktionen auch ein Aderlaß und eine Liquorentnahme verbunden werden. Die in den verschiedenen Flüssigkeiten gefundenen Kreatinin- und Kochsalzwerte sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die Kochsalzwerte dieser Untersuchungsserie sowie die in Tabelle 3 und 4 mitgeteilten Zahlen sind eine erneute Bestätigung der schon bekannten Tatsache, daß die Kochsalzkonzentration des Ödems die des Blutserums übertrifft (v. Monakow, Thannhauser, Beckmann). Während aber die Kochsalzwerte der übrigen Körperflüssigkeiten versus finem eine Erhöhung erfahren — in unverhältnismäßig starker Weise das Liquor-Kochsalz —, nimmt die Kochsalzkonzentration der Ödemflüssigkeit nicht zu.

Zum Schluß sei noch eine kurze Bemerkung erlaubt über das Verhalten der Harnsäure im entnommenen Blutserum. Schon Garrod war aufgefallen, daß im faulenden Leichenblut keine

Tabelle 5.

| Tag der Entnahme | Serum | | Ascites | | Pleuratranssudat | | Ödem | | Liquor | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NaCl [1] | Kreat.[1] | NaCl | Kreat | NaCl | Kreat. | NaCl | Kreat. | NaCl | Kreat. |
| 4. VIII. 23 | 605 | 3,30 | — | — | 640 | 3,20 | 660 | 2,80 | — | — |
| 21. VIII. | — | — | — | — | 630 | 3,75 | 645 | 3,45 | — | — |
| 23. VIII. | 625 | 3,30 | 580 | 3,60 | 610 | 3,35 | — | — | 730 | 1,86 |
| 27. VIII. | 640 | 3,05 | 645 | 2,90 | 665 | 2,95 | 650 | 2,95 | 900 | 1,72 |

Harnsäure mehr nachweisbar ist. Salomon konnte 1880 diese Beobachtung bestätigen und dahin erweitern, daß auch bei 24stündigem Digerieren im Wärmeschrank die Harnsäure aus dem Blut verschwindet. Neuerdings ist nun u. A. von Schittenhelm behauptet worden, daß der Harnsäuregehalt des Blutserums bei längerem Stehen eine Veränderung erleidet; und zwar soll die dabei beobachtete Harnsäureabnahme durch ein uricolytisches Ferment des Serums bedingt sein. Dieses hypothetische Ferment scheint jedoch nur dann zu wirken, wenn das Blut in nicht sterilen Gefäßen aufgefangen und aufbewahrt wird. Sofern wir nämlich das steril entnommene Blut unter sterilen Kautelen aufbewahrten, konnten wir niemals eine Veränderung des Harnsäuregehaltes beobachten, ganz gleichgültig, ob das Serum 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur, im Eisschrank oder bei 37° im Brutschrank gehalten wurde.

Untersuchungsserien unter denselben Bedingungen zeigten, daß es mit dem Liquor in dieser Beziehung nicht anders bestellt ist. Selbst nach 48 und 60 Stunden lieferte die Harnsäurebestimmung der im Brutschrank bei 37° aufbewahrten und der im Eisschrank gehaltenen Hälfte des Liquors Werte, die gut übereinstimmen, untereinander sowohl wie mit dem unmittelbar nach der Liquorentnahme gefundenen Wert. Es ist wichtig und spricht für unsere Meinung, daß in einem Falle von Meningitis cerebrospinalis nach 48 Stunden der Harnsäuregehalt der Eisschrankprobe gleich war dem sofort nach der Liquorentnahme gefundenen Wert. Dagegen hatte in derselben Zeit bei der im Brutschrank gehaltenen Probe eine erhebliche Abnahme der Harnsäure stattgefunden. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen dürfte dieses Verhalten des Liquors unter Umständen Berücksichtigung finden.

1) In mg-%.

## Literatur.

Andrésen, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 83, Nr. 13, 1922. — Ayer u. Foster, Arch. of neurol. a. psychiatry Bd. 8, Nr. 1, 1922. — Beckmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 135, 1921. — Brogsitter, Inaug. Diss. München 1920. — Brun, Acta medica Skandinavica Bd. 52, Heft 4, 1919. — Castaigne, Presse méd. VIII, 92, 1900. — Cullen u. Ellis, Journal of Biol. Chem. XX, 1915. — Frank u. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63. — Garrod, Medical-chirurgical Transactions 37, 53, 1854. — Halliburton, Arch. intern. de physiol. Bd. 18, p. 231, 1921. — Herzfeld, Centralbl. f. inn. Med. 1912, Nr. 26, p. 645. — Javal u. Adler, Bulletins de la Soc. de Biol. 1906. — Javal u. Boyet, ibid. — Klein, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, p. 137. — Koch, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, p. 39. 1922. — Krauss, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 340, 1922. — Loeb, Journ. of gen. laborat. Bd. 4, Nr. 5, p. 591, 1922. — Magelhaes, Congrès intern de Med. Lissabon 1917. — Myers u. Fine, The Jour. of Biol. Chem. Bd. 37, p. 239, 1919. — P. v. Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 122 u. 123. — Ders., Schweizer Arch. f. Neurol. u. Psych. Bd. 6, H. 2, S. 183, 1920. — Nicloux u. Welter, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 87, Nr. 26, 1922. — Polonovski, ibid. Nr. 27. — Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 15. 1920. — Rotky, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, 1912. — Saito, Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univers. Bd. 23, H. 2. — Salomon, Charité Annalen Bd. 5, 139, 1880. — Schmorl, Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., Erlangen 1910. — Schulmann, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 87, Nr. 26. — Sicard, ibid. Bd. 54. 1902. — Tannenberg, Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 32, Nr. 7, 1921. — Thannhauser, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89. — Weigert, Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 1, Nr. 23, 1890. — Weil, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 85, Nr. 31, 1921. — White u. Watson, Journ. of laborat. a. clin. Med. Bd. 6, Nr. 1, p. 45. — Widal u. Froin, Bulletin de la Soc. de Biol. 1904. — Woods, The Arch. of intern. Med. Bd. 16, p. 577, 1915.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Beiträge zur Kenntnis der Ökonomie der Muskeltätigkeit.

## (Untersuchungen bei Zwangsbewegungen.)

Von

Professor **E. Grafe,**

Direktor der medizinischen Poliklinik zu Rostock.

Durch die verschiedensten Arbeiten der letzten Jahre [1]) dürfte die lange strittige Frage nach dem Einfluß des Spannungszustandes der Muskulatur auf den Stoffverbrauch wohl endgültig in der Richtung entschieden sein, daß der Tonus des Muskels, sofern dabei keine oder nur eine ganz minimale Arbeit geleistet wird, den Gasverbrauch nicht verändert. Der letzte, noch mögliche Einwand, daß die Untersuchung des gesamten Tieres Besonderheiten im Stoffverbrauch einzelner Muskelgruppen vielleicht nicht erkennen läßt, sei es, daß sie zu gering sind, um sich im Gesamtergebnis meßbar zu dokumentieren oder sei es, daß kompensatorische Einflüsse an anderen Orten der Energieproduktion eintreten, ist durch die kürzlich erschienenen Beobachtungen von Freund und Jansen [2]) am isoliert untersuchten Muskelgebiet vermittels der Methode von Barcroft-Verzár-Nakamura nun auch widerlegt.

Es gibt nun noch eine Reihe anderer pathologischer Zustände des Muskels, die stoffwechselpathologisch sowohl praktisch-klinisch wie theoretisch von Interesse sind. Die klinische Beobachtung lehrt, daß nicht nur Kranke mit starken chronischen Tonussteigerungen der verschiedensten Genese selbst bei mäßiger Nahrungsaufnahme sich auf ihrem Körpergewicht halten, sondern daß es

1) Grafe und seine Mitarbeiter, Roaf, Bayliss u. a. Lit. bei Grafe, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49, 1920 u. Path. Physiol. d. Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. Erg. d. Phys. XXI, II. Abt., S. 401 u. Sonderausgabe, Bergmann, München 1923.

2) Klin. Wochenschr. 2, Nr. 21, 1923 u. Pflüger's Arch. 1923 (im Erscheinen begriffen).

auch Zustände dauernder Muskeltätigkeit gibt, die gar nicht oder auffallend wenig den allgemeinen Ernährungszustand beeinflussen. Ich denke dabei in erster Linie an die Tremoren der verschiedensten Genese (Paralysis agitans, Arteriosklerose, psychogene Tremoren, choreatische Prozesse, Athetose usw.). Gemeinsam ist allen diesen Zuständen abnormer Muskeltätigkeit, daß ganz analog wie beim Tonus die Veränderungen im Verhalten der Muskulatur ohne Willenseinfluß, zwangsmäßig und ohne Ermüdungserscheinungen vor sich gehen, und dies unterscheidet sie prinzipiell von der normalen willkürlichen Muskeltätigkeit. Der Ernährungszustand solcher Kranker leidet gewöhnlich nur dann, wenn entweder die Nahrungsaufnahme erheblich unter die Norm herabsinkt oder die motorische Unruhe besonders hochgradig und über viele Muskelgruppen ausgedehnt ist oder aber gleichzeitig Prozesse vorliegen, die ihrerseits den Stoffwechsel schon erhöhen (Fieber, psychische Erregungen usw.). Dies Verhalten ist darum sehr merkwürdig, weil beim Gesunden schon ganz geringe Muskelbewegungen relativ sehr starke und ausgesprochene Steigerungen des respiratorischen Stoffwechsels des gesamten Organismus bedingen. Erwähnt sei, daß 2 bis 3maliges Erheben eines Armes über den Kopf pro 1 Minute den Stoffverbrauch um ca. 10 % erhöht (Speck[1]), ruhiges, langsames Fingerbeugen und -strecken um 16,8 % (Leber und Stüwe[2]), Fingerübungen wie beim Klavierspielen (im wesentlichen Tätigkeit der Mm. lumbricales) bei ruhiger Armhaltung um 12,5 % (Winternitz[3]). Auch bei Kindern genügen ganz geringe Muskelbewegungen, bei denen das Kind noch durchaus als ruhig zu betrachten ist, um eine Steigerung von 10 % zu bewirken (Benedict und Talbot[4]).

Nach diesen Beobachtungen sollte man, wenn nicht Besonderheiten vorliegen, bei starken, raschen Tremoren größerer Gliedmaßen sowie choreatischen Zuständen Steigerungen bis 100 % und mehr erwarten. Die klinische Beobachtung scheint dem zu widersprechen. Die Entscheidung ist nur durch genaue Respirationsversuche zu treffen.

In der Literatur liegen bisher darüber nur einige Versuche bei Paralysis agitans vor. Die älteren französischen Beobachtungen

1) Physiol. d. Atmens, Leipzig 1892.
2) Berliner klin. Wochenschr. Nr. 16, 1896.
3) Klin. Jahrb. 7, 1889.
4) Carneg. Inst. Public. 302, 1921.

sind so widersprechend und unzuverlässig, daß sie hier übergangen werden können (Lit. bei Pfeiffer und Scholz[1]). Auch die Versuche von Pfeiffer und Scholz[2]) sind methodisch anfechtbar, da nach den meist unmöglich niedrigen respiratorischen Quotienten (0,52—0,69) entweder die Versuchsanlage oder die Analysentechnik unzureichend war. Immerhin läßt sich ihren Versuchen das Eine entnehmen, daß ihre Kranken bei einer Brutto Kalorienzufuhr von 31—34 Kal pro kg ihr Körpergewicht annähernd konstant erhielten. Magnus-Levy[3]) teilte nur die Werte für den Sauerstoffverbrauch in 3 von ihm untersuchten Fällen mit und fand dabei meist recht erhebliche Steigerungen, die im ganzen der Stärke des Tremors parallel gingen. Bei Paralysis agitans sine agitatione waren die Werte normal, ebenso, wenn durch hohe Hyoscindosen der Tremor zum Verschwinden gebracht war.

Diese wenigen, vielfach einander widersprechenden Versuche, die sich zudem nur auf eine bestimmte Tremorform beziehen, sind natürlich keineswegs geeignet, die oben aufgeworfene Frage zu klären.

Ich habe daher mit der an anderer Stelle[4]) näher beschriebenen Methodik in langdauernden Versuchen den Gesamtstoffwechsel an Tremoren und Zwangsbewegungen verschiedener Art in 18 Fällen untersucht. 4 Beobachtungen mußten ausscheiden, teils infolge Komplikation mit Fieber, teils infolge zu großer allgemeiner motorischer Unruhe, die ein Innehalten der Grundbedingungen solcher Grundumsatzversuche unmöglich machte. Die übrigen 14 Untersuchungen an 11 Kranken finden sich mit ihren wichtigsten Ergebnissen und Daten in der Tabelle auf S. 312/13 zusammengestellt. Dreimal handelte es sich um eine psychogene Zitterneurose, zweimal um eine typische Paralysis agitans, dreimal um eine Chorea (teils Huntington'scher Form, teils auf der Basis von Infektionen (Encephalitis)), zweimal um eine Athetose und Hemiathetose, einmal um einen starken, ausgebreiteten arteriosklerotischen Tremor. Angaben über Art und Ausdehnung der Zwangsbewegungen finden sich in Stab 6, über das Verhalten der übrigen Motilität in Stab 15. Stab 8—13 bringen die Ergebnisse der Respirationsversuche, Stab 14 die der N-Untersuchungen im Harn. Die Hauptresultate, nämlich das Ver-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 63, 368, 1899.

2) l. c.

3) Zeitschr. f. klin. Med. 60, 214, 1916.

4) Grafe in Abderhalden's Handb. der Biol. Arbeitsmethoden Abt. IV, T. 10, Lief. 102, S. 309, 1923.

| 1 Beobachtungs-Nr. | 2 Protokoll-Nr. | 3 Datum | 4 Personalien | 5 Gewicht, Temperatur, Puls, Resp., Länge | 6 Art des Tremors | 7 Versuchsdauer Std. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M 332 | 20. V. 1919 | A. Sieb., 22 J., m. | 75,2 kg, 36,2°, P=60, R=20, L=174 cm | Kriegsneurose mit starkem Tremor der r. Schulter und des r. Armes | 5¼ |
| 2 | M 395 | 9. III. 1920 | M. Wei., 47 J., w. | 59,2 kg, 36,4°, P=80, R=24, L=150 cm | Chorea Huntingtoni mit typischen Zwangsbewegungen ziemlich starker Art des Kopfes und der oberen Extremitäten | 4 |
| 3 | M 396 | 10. III. 1920 | E. Pan., 47 J., w. | 75,5 kg, 36,2°, P=84, R=22, L=156 cm | Typische Paralysis agitans mit Schüttteltremor | 5 |
| 4a | M 404 | 22. IV. 1920 | L. Heitz., 27 J., m. | 54,5 kg, 36,6°, P=84, R=?, L=160 cm | Wahrscheinlich psychogene Zitterneurose mit dauernden Zuckungen im Gesicht und Zittern der Hände | 5¼ |
| 4b | M 405 | 24. IV. 1920 | „ | 54,1 kg | „ | 5 |
| 5 | M 414 | 1. VI. 1920 | Eugl. Schu., 23 J., w. | 55 kg, 36,2°, P=68, R=24, L=157 cm | Hemichorea nach Encephalitis | 4 |
| 6a | M 422 | 16. VI. 1920 | Frau Siev., 51 J., w. | 42,8 kg, 36,1°, P=64, R=24, L=158 cm | Encephalitische Chorea mit starken Zuckungen besonders beider Arme und des Kopfes | 4 |
| 6b | M 427 | 26. VI. 1920 | „ | 43,8 kg, 36,1°, P=72, R=24 | „ | 4½ |
| 7 | M 426 | 25. VI. 1920 | Steph., 38 J., m. | 57,5 kg, 36,2°, P—78, R=24, L=176 cm | Traumatische Neurose mit Zittern im r. Arm | 4¾ |
| 8a | M 435 | 24. VII. 1920 | P. Tab., 58 J., m. | 66,7 kg, 36,1°, P=68, R=24, L=175 cm | Paralysis agitans mit sehr starkem Tremor des l. Armes und des Kopfes | 5½ |
| 8b | M 438 | 29. VII. 1920 | „ | 66,0 kg, 36,3°, P=78, R=20, | „ | 4½ |
| 9 | M 459 | 5. XI. 1920 | Phil.? Man., 36 J., m. | 55,0 kg, 36,5°, P=84, R=24, L=165 cm | Hemiathetose (auf der Basis einer Malariaencephalitis?) mit Zukkungen im l. Arm und Schulter und dauernden athet. Fingerbewegungen | 5 |
| 10 | M 500 | 24. I. 1921 | El. Schr., 58 J., w. | 54,2 kg, 36,5°, P=84, R=24, L=160 cm | Athetose mit nicht sehr starken Bewegungen | 4¼ |
| 11 | M 547 | 2. V. 1921 | E. Huf., 58 J., w. | 51 kg, 36,1°, P=76, R=21, L=152 cm | Starker Tremor im r. Arm und Bein (ca. 80-mal pro 1') infolge Affektion der Stammganglien | 4½ |

| 8 ccm $CO_2$ pro kg und 1' | 9 ccm $O_2$ pro kg und 1' | 10 RQ | 11 Wärmeprodukt. berechnet pro 24 Std. Cal | 12 Cal pro 1 kg | 13 Verhalten gegenüber dem Durchschnitt der Norm % | 14 g N berechnet auf 24 Std. | 15 Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3,49 | 4,33 | 0,806 | 2235,1 | 29,7 | + 20 | 5,406 | Die ersten Stunden ruhig gelesen, zuletzt etwas geschlafen ohne Aufhören des Tremors |
| 2,68 | 3,07 | 0,872 | 1280 | 21,6 | ± 0 | ? | Abgesehen von den ausfahrenden Bewegungen bis auf die letzte ½ Stunde ruhig, dann Harndrang |
| 3,08 | 3,56 | 0,866 | 1888 | 25,0 | + 30,7 | 5,907 | Anfangs ängstlich, später wegen Harndrang zeitweise unruhig |
| 3,51 | 4,44 | 0,7905 | 1671 | 30,7 | + 16,5 | 6,686 | Muskulatur den größten Teil der Zeit gespannt, Zittern nimmt bei Beobachtung zu |
| 3,62 | 4,285 | 0,845 | 1621 | 29,8 | + 13 | 5,689 | Etwas ruhiger |
| 2,89 | 3,37 | 0,858 | 1300 | 23,6 | — 4,7 | 5,217 | Außer den choreatischen Bewegungen ruhig |
| 4,01 | 4,17 | 0,962 | 1283 | 30 | + 14,8 | 7,263 | Dgl. |
| 4,27 | 4,70 | 0,909 | 1463 | 33,4 | + 29,7 | 7,429 | Zuckungen diesmal stärker und ausgedehnter |
| 2,93 | 3,44 | 0,851 | 1386 | 24,1 | — 7,3 | 4,277 | Abgesehen vom Zittern ruhig |
| 3,80 | 4,43 | 0,857 | 2074 | 31,1 | + 41,9 | 7,775 | Das Zittern des l. Armes ist ungewöhnlich stark |
| 3,77 | 4,30 | 0,877 | 2002 | 30,0 | + 36,9 | 9,305 | „ |
| 3,93 | 4,296 | 0,915 | 1405 | 30,6 | + 20 | 6,323 | Außer den athetotischen Bewegungen ruhig |
| 3,37 | 4,39 | 0,768 | 1198 | 30,1 | + 28,8 | 6,561 | Ruhig |
| 3,58 | 4,68 | 0,765 | 1635 | 32,1 | + 41,8 | 4,908 | Abgesehen von dem starken Tremor der r. Seite ruhig |

halten des Gesamtumsatzes der einzelnen Kranken gegenüber dem Durchschnittswerte der Norm sind in Stab 13 verzeichnet. Die Vergleichswerte der Norm sind den Tabellen von Harris-Benedict[1]) entnommen, die den Vorzug der Einfachheit der Handhabung haben. Benutzt man, wie es auch in einzelnen Fällen geschah, die Du Bois'sche[2]) Oberflächenformel ($0 = \sqrt{\text{Gew.}} \times \sqrt{\text{L}} \times 176 \cdot 2$) und bezieht auf diese Einheit die Wärmeproduktion, so werden annähernd die gleichen Zahlen erhalten, sie liegen nur meist um 2—5 % tiefer. Überblickt man die Werte des Stabes 13, so findet man eine starke Streuung der Zahlen in den weiten Grenzen von — 7,3 bis + 41,9 %. In 3 Fällen waren trotz sehr ausgesprochener Zwangsbewegungen (2 Fälle von Chorea (2 und 5) und 1 traumatische Neurose (7)) die Werte ganz normal, zweimal sogar unter dem Durchschnitt. Ursachen für Stoffwechselerniedrigungen, die eventuell Steigerungen durch die Zwangsbewegungen hätten maskieren können, lagen hier anscheinend nicht vor. Insbesondere war, wie aus den Gewichten (Stab 5) hervorgeht, der Ernährungszustand in allen Fällen recht gut. Fünfmal betrugen die Steigerungen nur bis 20 %, gingen also nur um 5—10 % über die oberste Grenze der Norm hinaus, und nur fünfmal lagen stärkere Steigerungen von 20—41 % vor. Diese 5 Fälle, die sich ziemlich gleichmäßig auf alle Formen von Zwangsbewegungen und Tremoren erstrecken, waren charakterisiert durch eine besonders starke und über zahlreiche Muskelgruppen ausgedehnte Zwangsmotorik, so daß zweifellos auch hier ein gewisser Parallelismus zwischen Stoffwechselintensität und Stärke der motorischen Störung besteht. Der Durchschnittswert aller Versuche ergibt eine Steigerung von + 19,5 % nach Harris-Benedict, nach Du Bois um ca. 15 bis 17 %. Wenn man bedenkt, daß die obere Grenze der Norm meist auf + 10 %, nach einigen wie Harris-Benedict[3]) sogar auf + 15 % oberhalb des Durchschnittswertes Gesunder angesetzt wird, so sind das gegenüber den großen Steigerungen bei geringer willkürlicher Muskeltätigkeit in kleinen Muskelgruppen relativ außerordentlich geringe Ausschläge, selbst in Fällen mit sehr ausgedehnten heftigen Muskelbewegungen. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß die nicht mit Ermüdung

1) Carn. Inst. Publ. 279, 253, 1919. Abgedruckt bei Grafe, Erg. d. Phys. 21, 2. Abt., S. 487, 1923.

2) Arch. f. int. Med. 15, 868, 1915 u. 17, 863, 1913.

3) Journ. of biol. Chem. 46, 257, 1921.

einhergehenden pathologischen Zwangsbewegungen außerordentlich viel ökonomischer vor sich gehen, wie die gewöhnliche willkürliche Muskeltätigkeit des gesunden Menschen. Auf den ersten Blick scheint es verblüffend, daß der Wille vom energetischen Gesichtspunkte aus betrachtet, eine besonders unzweckmäßige Form des Muskelbetriebes ist. Es ist das teleologisch ebenso schwer zu verstehen, wie der Vorteil des geringen Kraftaufwandes bei zwangsmäßiger Motilität für die Kranken in die Augen springt.

Wie kommt nun das merkwürdige, außerordentlich verschiedene Verhalten zustande?

Zwei Faktoren spielen dabei sicher eine erhebliche Rolle, die Frage der Übung und die des Ermüdungsgefühls. Wir wissen aus älteren und neueren Versuchen (zuletzt vor allem durch die Arbeiten von Durig, Benedict und Cathcart, Liljestrand und Stenström, Dirken u. a. Lit. bei Grafe[1]), daß der Nutzeffekt einer genau bekannten Arbeit durch Übung und Trainieren wächst. Von einer Übung im gewöhnlichen Sinne kann natürlich bei unwillkürlichen Zwangsbewegungen nicht gesprochen werden, da gerade hier der dort entscheidende Faktor, nämlich der Willensantrieb, fehlt. Gemeinsam ist aber beiden Fällen die außerordentliche Häufigkeit des Ablaufs derselben Muskelvorgänge und man könnte sich sehr wohl vorstellen, daß hier wie dort eine Art nervöser und zirkulatorischer Bahnung einen wesentlichen Anteil an der Verbesserung des Nutzeffektes hat.

Von sicher wohl stärkerem Einfluß ist der Ermüdungsfaktor. Wir wissen (vgl. darüber vor allem die große Monographie von Durig[2]), daß bei Arbeitsleistung die Ermüdung entgegengesetzt wirkt wie die Übung, sie verschlechtert den Nutzeffekt. Ein sehr instruktives Beispiel gibt hierfür Waller[3]). Er fand bei Kohlenträgern bei annähernd gleicher Arbeit morgens um 8 Uhr 6 ccm $CO_2$ pro kg und 1 Minute, um 12 Uhr 36 ccm $CO_2$. Die Ursachen der Ermüdung sind vor allem die Anhäufung von Milchsäure und Phosphorsäure im arbeitenden Muskel, ferner das Fehlen von Sauerstoff zu Restitutionszwecken; ob es daneben noch besondere Ermüdungsstoffe (Weichardt) gibt, ist noch nicht entschieden. Wie wir durch Webers[4]) Versuche wissen, kommt die Anhäufung von

1) l. c.
2) Die Ermüdung, Wien 1916.
3) Proc. of the roy soc. Ser. Bd. 91, 166 und 229, 1920.
4) Arch. f. (Anatom. u.) Phys. 290, 1914.

Stoffwechselschlacken und die Verminderung der Sauerstoffzufuhr durch eine mit der Ermüdung einsetzende Gefäßverengerung in den arbeitenden Muskelgruppen zustande. Instinktiv werden dann benachbarte frische Muskelgruppen, die mit der intendierten Bewegung nichts zu tun haben, sie aber indirekt unterstützen können, von dem Ermüdeten in Tätigkeit gesetzt. So tritt z. B. für die ermüdenden Finger allmählich der ganze Arm, vielleicht sogar die Schulter ein, und es ist selbstverständlich, daß aus dieser Heranziehung weiterer großer Muskelmassen eine gewaltige Verschlechterung des Nutzeffektes resultieren muß. Alles das fällt bei den Zwangsbewegungen fort, sie bleiben meist auf die gleichen Muskelgruppen beschränkt, nur bei psychischen Erregungen oder weiterer Ausbreitung der Krankheit werden vorübergehend oder dauernd weitere Muskelgruppen mit befallen. Gleichzeitig mit der Ermüdung wirken körperliche Mißempfindungen anderer Art (z. B. Schmerzen in den Bewegungsapparaten, psychische Faktoren, vgl. vor allem Dirken[1])) ungünstig auf den Nutzeffekt ein. Auch das fehlt in der Regel bei den Zwangsbewegungen der untersuchten Art.

Wir müssen demnach wohl annehmen, daß die Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten sowie das Fehlen von genügendem Sauerstoff bei der Ermüdung jedenfalls in den Fällen, in denen keine besondere schwere Arbeit geleistet wird, weniger die Ursache als die Folge der durch den psychischen Ermüdungsvorgang ausgelösten Gefäßkontraktion ist. Letztere stellt sich bei den Zwangsbewegungen trotz dauernder Muskeltätigkeit wahrscheinlich gar nicht ein, und bei gleichmäßiger guter und ausreichender Blutzufuhr kommt es daher weder zur Anhäufung der Stoffwechselschlacken noch zu einer ungenügenden Sauerstoffzufuhr. Beweisende Untersuchungen in dieser Richtung liegen bisher noch nicht vor, doch ist es vorläufig schwer möglich, diese Vorgänge anders zu deuten.

Wie man sich auch im einzelnen den Vorgang beim Fortfall des Ermüdungsvorganges vorstellen mag, sicher ist wohl, daß dieser Faktor für dies Zustandekommen der günstigen Muskelökonomie gegenüber der Norm eine große Rolle spiellt. Es fragt sich nun, ob die beiden Momente (Übung und Fortfall der Ermüdung) zur Erklärung völlig ausreichen. Man könnte geneigt sein, diese Frage zu bejahen, wenn nicht in 3 der mitgeteilten Versuche (Nr. 2, 5 und 7) jede Steigerung durch die vermehrte Muskeltätigkeit aus-

1) Arch. néerl. de Phys. de l'h. et des anim. 5, 467, 1921.

geblieben und darunter zweimal sogar ein negativer Wert (— 4,7 % und 7,3 %) gefunden wäre. Wie schon oben erwähnt, fehlte in allen drei Fällen jeder Anhalt für eine Stoffwechselerniedrigung. Verschiedene Grade der Muskelruhe gibt es nicht, und so sehr manche Zitterer durch Bewegungsarmut im Leben das Plus an gesteigerter Muskeltätigkeit in den erkrankten Gebieten ausgleichen, so wenig kommt dies Moment bei streng angelegten Grundumsatzversuchen in Betracht. Auch ein verminderter Tonus in anderen Muskelgebieten würde nach den oben (S. 309) angeführten Untersuchungen nichts erklären. Für die Annahme, daß die Stoffwechselvorgänge im zwangsweise und ohne Ermüdung arbeitenden Muskel anders verlaufen wie in der Norm, spricht gar nichts. Auch der Eiweißumsatz (Stab 14) bietet hier nach der N-Ausscheidung beurteilt keine Abweichungen, das gleiche gilt für das elektrographische Verhalten. So scheint es vorläufig am wahrscheinlichsten, daß in einzelnen Fällen kompensatorische Einsparungen an anderen Stellen der Energieproduktion eintreten können. Darüber sich im einzelnen Vorstellungen machen zu wollen, scheint mir noch verfrüht. Nachdem Freund und Jansen[1]) kürzlich die Existenz eines schon früher viel diskutierten chemischen Tonus im Muskel, d. h. einer von der spezifischen Muskeltätigkeit ganz unabhängigen, variablen und anscheinend sympathisch gesteuerten Wärmeproduktion, sicher bewiesen haben, besteht durchaus die Möglichkeit, daß dieser chemische Tonus, der in erster Linie wohl den Zwecken der Wärmeproduktion dient, auch nach dem Prinzip der Selbststeuerung des Organismus in den Dienst einer kompensatorischen Stoffwechselerniedrigung gestellt werden kann. Diese Frage läßt sich auf experimentellem Wege vielleicht entscheiden. Somit liegen hier noch Probleme vor, die einer weiteren Bearbeitung bedürfen.

1) l. c.

Aus der II. medizinischen Klinik der Kaiserl. Kyushu-Universität zu Fukuoka, Japan.
(Direktor: Professor Dr. Hiro Takeya.)

# Kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Harnstoff- (bzw. Harnstoffstickstoff-)Gehaltes in einer kleinen Menge von Blutserum.

## (Eine neue Methode geeignet zum Gebrauche am Krankenbett.)

Von

Privatdozent Dr. **Yoshisada Nakashima** und Dr. **Kōtarō Maruoka**
Assistenzarzt der Klinik — ehemaliger Assist. der Klinik.

(Mit 3 Abbildungen.)

Wie Strauß, Siebeck, Widal u. a. in ihren Werken hervorgehoben haben, spielt die wiederholte Bestimmung des Reststickstoff- oder des Harnstoffstickstoffgehaltes bei einem und demselben Kranken eine sehr wichtige Rolle, und gibt uns wertvolle Fingerzeige zur speziellen Diagnose der verschiedenen Formen der „Nephritiden", wie auch zur Feststellung der Prognose und zur Gestaltung der Therapie.

Von diesen beiden Bestimmungsweisen ist in Frankreich meist die Harnstoffbestimmung üblich, während in Deutschland und Amerika die Reststickstoffbestimmung vorzugsweise in Gebrauch ist.

Bei der Ausführung der Stickstoffbestimmung bei einem und demselben Patienten zu wiederholten Malen sind nun vor allem folgende Punkte zu beachten: Die zur Bestimmung nötige Blutmenge soll möglichst klein sein, die Art der Blutentnahme und die Bestimmungsmethode selbst möglichst einfach und das Ergebnis der Untersuchung möglichst genau sein, welche Bedingungen durch die bisherigen Methoden nur teilweise erfüllt sind.

Die genannten Gesichtspunkte berücksichtigend haben wir ein neues Verfahren, und zwar eine kolorimetrische Bestimmungsmethode ausgearbeitet, die wir im folgenden mitteilen.

Wir schicken voraus, daß eine kolorimetrische Methode wohl im allgemeinen dem Vorwurf einer gewissen Ungenauigkeit begegnet, bemerken aber, daß dies im vorliegenden Falle keineswegs praktisch zutrifft, daß sich unsere Methode vielmehr bei der klinischen Verwendung als außerordentlich zweckmäßig erwiesen hat.

Wir fanden, daß die sog. Schiffs-Reaktion (Harnstoff plus Furfurol plus Salzsäure ergibt eine schöne purpurrote Färbung) um vieles empfindlicher wird, wenn man außerdem noch Zinnchlorür ($SnCl_2$) zusetzt, welche Tatsache wir uns zunutze machten.

Das Prinzip unseres Verfahrens besteht darin, daß der Farbenausschlag, den der Harnstoff im Blutserum (wird bei der Enteiweißung 5 mal verdünnt) bei der Reaktion zeigt, mit demjenigen der verschiedenen Standard-Harnstofflösungen verglichen wird.

## 1. Reagenzien.

### a) Standard-Harnstofflösungen.

Der durch Umkristallisieren möglichst gereinigte Harnstoff wird nach folgenden Verhältnissen in destilliertem Wasser, das mit Chloroform gesättigt ist, gelöst:

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Standardlösung Nr. 10 | entsprechend | 10/5 mg | Ur-N | in | 100 | ccm | der | Lsg. |
| „ „ 15 | „ | 15/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |
| „ „ 20 | „ | 20/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |
| „ „ 25 | „ | 25/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |
| „ „ 30 | „ | 30/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |
| „ „ 50 | „ | 50/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |
| „ „ 100 | „ | 100/5 mg | „ | „ | „ | „ | „ | |

Diese Lösungen werden in kleinen gefärbten Flaschen, die entsprechend etikettiert sind, in dunklem und kühlem Orte aufbewahrt, nachdem man jeder Portion noch einige Tropfen Chloroform zugesetzt hat, um fermentative Harnstoffzersetzung sicher zu vermeiden. Es ist von großer Wichtigkeit, daß die Lösung immer mit Chloroform gesättigt bleibt, was man durch weitere, nachträgliche Zufügung von Chloroform erreicht. Die Standardlösungen müssen nach etwa einem halben Jahre von neuem bereitet werden.

### b) Furfurol.

Wir benützten das von der „Nihon-Junyaku Kenkyusho“, dem japanischen Reinchemikalieninstitut in Tokio, gelieferte Furfurol, welches nach Redestillation im Wasserstoffgasstrom mit Wasserstoffgas in Ampullen (mit je etwa 1 ccm Furfurol) eingeschlossen

wurde, die erst unmittelbar vor Gebrauch frisch zu öffnen sind. Da das Furfurol als Aldehyd bekanntlich sehr unbeständig ist infolge seiner leichten Oxydierbarkeit, so ist auf die Destillation und auf die Aufbewahrung, die dunkel und kühl, am besten im Eisschranke, erfolgt, große Sorgfalt zu verwenden. Bei jeder Bestimmung soll nur ein und dieselbe Ampulle verwendet werden. Wir bemerken hier, daß frisch redestilliertes Furfurol farblos und durchsichtig ist, bei längerer Aufbewahrung jedoch allmählich gelblich, bräunlich und schließlich bräunlich-schwarz wird, da es technisch zu schwierig ist, die Oxydation vollkommen auszuschließen. Schlecht destilliertes, unzweckmäßig oder zu lange aufbewahrtes Furfurol, wenn dieses bereits bräunliche Verfärbung zeigt, ist nicht verwendbar. (Leicht gelblich verfärbtes Reagens ist zwar weniger empfindlich, kann aber noch verwendet werden.)

c) Salzsäure-Zinnchlorür-Mischung.

1,5 bis 2 Teile rauchender Salzsäure, 1 Teil Solutio stanni chlorati (bereitet durch Auflösung von Zinn in 30 %iger Salzsäure), und 1 Teil Aq. destillata. — Diese Lösung wird zwecks Verhütung der Oxydation der Zinnchlorürlösung bei Gebrauch jedesmal frisch bereitet.

## 2. Vorbereitung.

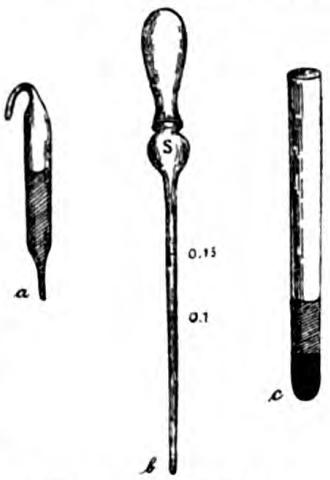
a) Gewinnung des Blutserums.

Man gewinnt das Blut mit Hilfe der kleinen Glasröhrchen, die zur Wright'schen Bestimmung des opsonischen Index Verwendung finden (s. Abb. a). Das durch stärkeres Reiben mit Alkoholgaze hyperämisierte Ohrläppchen wird incidiert, von einem Assistenten ausgepreßt, und etwa 0,5 ccm Blut in das Röhrchen aufgefangen, dessen gerades Kapillarende in einer klein gestellten Flamme zugeschmolzen wird. Nun kann sofort zentrifugiert werden. Empfehlenswert ist jedoch, einige Zeit, am besten etwa eine halbe Stunde, zu warten, dann das Röhrchen mit dem abgebogenen Kapillarende in den Rand des Zentrifugenrohres einzuhängen und zu zentrifugieren, da nach einigem Stehenlassen sich das Serum des Blutes schneller abscheidet. Will man an einem Tage mehrere Blutproben entnehmen, so braucht man nicht jedesmal von neuem zu incidieren, sondern man kann die alte Stichstelle mit Alkoholgaze kräftig abreiben, wodurch in der Regel genügend Blut austritt.

### b) Enteiweißung.

Wir haben die Enteiweißung des Blutserums, die bekanntlich der Stickstoffbestimmung vorauszugehen hat, nach Oszacki, in folgender Weise vorgenommen:

Eine kleine Pipette mit Marken, die 0,1 und 0,15 ccm entsprechen, dient zur Abmessung der benötigten Lösungen (Serumpipette oder S-Pipette, Abb. b). Zunächst pipettiert man 0,15 ccm des zu untersuchenden Blutserums in das Glasröhrchen (Abb. c), das etwa 6—7 mm Durchmesser hat. Darauf wird destilliertes Wasser (nachdem die Pipette einige Male mit letzterem durchspült ist), 3 mal in gleicher Menge zu dem Blutserum in das Röhrchen hinzu abgemessen. Endlich wird noch 0,15 ccm 1,5 %iger Uranylacetatlösung (nachdem auch hier vorher die Pipette mit dieser Lösung in gleicher Weise durchspült ist, wie wir das oben bei Zufügung des destillierten Wassers erwähnten), hinzugesetzt. Hierauf erfolgt kräftiges Umschütteln der Mischung und dann Zentrifugieren oder Filtration durch Papier. Mit Hilfe einer elektrischen Zentrifuge erhält man wasserklares Zentrifugat. Bei Filtration durch Papier ist wegen des Flüssigkeitsverlustes durch das Filter die Menge der genannten Mischung doppelt zu nehmen. — Das erhaltene Zentrifugat, welches gänzlich eiweißfrei ist, hat somit eine fünffache Verdünnung, wodurch die bei den Standardlösungen angegebenen Zahlen leicht verwandt werden können. — Die Marke 0,1 findet nur in den seltenen Fällen Verwendung, in welchen nicht genügend Blutserum erhalten wird, um bis zur Marke 0,15 zu gelangen.




a. Blutentnahmeröhrchen.
b. Serumpipette (S = Pipette)
c. Röhrchen für Enteiweißung.

### 3. Ausführung.

a) In das erste von 6 kleinen Reagensröhrchen gleicher Größe, die sich nebeneinander in einem Ständer vor einer Milchglasplatte befinden, wird mit der Zentrifugatpipette (C-Pipette, die wie die S-Pipette gestaltet ist, jedoch nur eine Marke, 0,1, hat) von dem genannten wasserklaren, eiweißfreien Zentrifugate eine Menge bis zur Marke gegeben. Hierauf werden die übrigen Reagensröhrchen nacheinander mit der gleichen Menge der verschiedenen Standard-

lösungen und zwar Nr. 10, 20, 30, 50 und 100 beschickt. Dies wird mit derselben Pipette ausgeführt, wobei zu beachten ist, daß beim Einfüllen einer jeden folgenden Lösung die Pipette mit dieser betreffenden Lösung vorher einige Male durchgespült werden muß.[1])

b) Nun wird die Furfurolpipette (F-Pipette), die ebenfalls mit der S-Pipette gleiche Form hat, bis zur Marke mit Furfurol gefüllt, und diese Menge (0,075 ccm) zu jedem Vergleichsgläschen zugesetzt.

c) Schließlich gibt man möglichst schnell mit einer 1 ccm-Pipette zu jedem Röhrchen noch 0,4 ccm Salzsäure-Zinnchlorür-Mischung hinzu, schüttelt jedesmal sofort leicht durch, und beobachtet jetzt die Reaktionsfarben, die man miteinander vergleicht. Bei der auftretenden bläulich-roten Farbe ist besonders auf den Grad des rötlichen Tons zu achten. Gleicht nun z. B. die Reaktionsfarbe des ersten Röhrchens, welches das zu untersuchende Zentrifugat enthält, der Farbe im Röhrchen mit der Standardlösung Nr. 20, so enthält das zu untersuchende Blutserum auf 100 ccm 20 mg Harnstoffstickstoff. Liegt in einem anderen Falle der Färbungsgrad z. B. zwischen den Farbentönen der Standardlösungen Nr. 20 und Nr. 30, so nehmen wir die Standardlösungen Nr. 20, Nr. 25 und Nr. 30 zur Hand und vergleichen von neuem nach dem oben erwähnten Verfahren mit der anderen Portion aus dem übriggebliebenen Zentrifugate. Zwischen den vorhandenen Standardlösungen wird geschätzt.

Die Bestimmung ist für den Fall am genauesten, wenn das Blutserum 10—30 mg Harnstoffstickstoff auf 100 ccm enthält. Wenn man daher bei der ersten Untersuchung Werte findet, die weit über 30 liegen, oder gar über 50, so wiederholt man die Untersuchung, indem man nun aber das Zentrifugat vorher 2- bis 10fach, je nach dem gefundenen Werte, verdünnt.

### 4. Verwertbarkeit der Methode.

Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob bei den für die Ausführung angegebenen Vorschriften außer dem Harnstoff noch irgendein anderer Stoff mit den angewandten Reagenzien eine ähnliche Farbenreaktion gibt. — Wir haben die Bestimmungsmethode geprüft mit allen in normalem Blutserum vorkommenden Stoffen sowie mit einer Reihe von gebräuchlichen Arzneimitteln, haben

1) Falls die C-Pipette zwecks Abmessung des Zentrifugates zu einer nochmaligen Untersuchung gebraucht werden soll, so muß dieselbe durch Spülung mit destilliertem Wasser, Alkohol und Äther in bekannter Weise endgültig gereinigt und getrocknet werden.

aber mit einer einzigen Ausnahme des Allantoins keinen Stoff getroffen, der die gleiche Farbenreaktion wie der Harnstoff gibt. Das Allantoin zeigt eine störende Reaktion, aber die Färbung ist etwas dunkler, als die durch Harnstoff erhaltene, und fällt aus, wenn die Allantoinverdünnung unter 0,004 % heruntergeht. Der Allantoingehalt des normalen Blutes ist nun derart gering, daß einige Autoren angeben, das menschliche Blut enthalte überhaupt Allantoin nicht in nachweisbaren Mengen, andere Forscher hingegen die Ansicht vertreten, es sei nur „in Spuren" im Blute vorhanden. Beim Normalen stört demnach der Allantoingehalt unsere Reaktion nicht. — Da nun angeblich während der Schwangerschaft eine Erhöhung des Allantoingehaltes im Blute eintreten soll, so haben wir unsere Methode auch bei einer schwangeren Frau ausgeführt. Wie die Tafel zeigt, sind die Resultate jedoch nicht beeinflußt worden.

Nun wissen wir ja in der Tat noch gar nichts über die Natur des chemischen Vorganges bei Schiff's Reaktion, können uns also auch noch kein klares, abschließendes Bild machen von der Chemie unserer Farbreaktion, weshalb wir auch nicht mit Sicherheit aussagen können, ob nicht irgendein Stoff doch vielleicht imstande ist, die Reaktion zu stören. Jedenfalls aber steht fest, daß unser beschriebenes Verfahren die gleiche Zuverlässigkeit besitzt wie die in allen einschlägigen Werken empfohlene qualitative Harnstoffprobe nach Schiff.

In folgender Tabelle stellen wir eine Anzahl von Bestimmungen des Harnstoffstickstoffs nach unserer Methode neben Resultaten der gleichen Blutsera, die nach der Urease-Methode von van Slyke-Cullen untersucht wurden, sowie gleichzeitig neben Resultaten von Gesamt-Reststickstoffbestimmungen nach der bekannten Kjeldahl'schen Methode.

Wie groß das Verhältnis der Mengen Harnstoffstickstoff zu den entsprechenden Mengen Gesamtreststickstoff ist, ist mit Bestimmtheit noch nicht zu sagen, da sich die verschiedenen Autoren noch nicht völlig einig sind. Wir zitieren hier nur aus Strauß: „Die Nephritiden" (1920, S. 90): „Bei einem Vergleich der Reststickstoff- und Harnstoffwerte interessiert auch noch die Frage, wie groß der Anteil des Harnstoffes an der Gesamtmenge des Reststickstoffes zu sein pflegt. Bei Gesunden beträgt dieser Wert nach eigenen Befunden etwa 75 %, nach J. Bang, Obermayer und Popper sowie Knack und v. Monakow aber nur gegen 50 %. Nach Hohlweg soll er etwa 60,8 %, nach Widal und

Ronchese etwa 80 % ausmachen. Dagegen beträgt er bei Niereninsufficienz häufig mehr als 80—90 % des Reststickstoffes."

Nach unserem bisher vorliegenden relativ kleinen Untersuchungsmaterial bei verschiedenen Krankheiten sind wir zu dem Ergebnis gelangt, daß 60,8 % des Gesamtstickstoffes auf den Harnstoffstickstoff zu berechnen sind. Diese Zahl stimmt zufällig mit der Zahl von Hohlweg genau überein und entspricht demnach dem Durchschnittswert der von den übrigen Autoren angegebenen Zahlen. Man kann also unseres Erachtens den Gehalt des Gesamtstickstoffes an Harnstoffstickstoff als rund 60 % annehmen. Legt man diese Annahme einer Umrechnung der von uns gefundenen Werte an Harnstoffstickstoff in Gesamtreststickstoffwerte zugrunde, so erhält man die ebenfalls in der Tabelle angegebenen Zahlen, die man nun direkt mit den Kjeldahl'schen Ziffern vergleichen kann.

| Name | Alter | Geschlecht | Diagnose | Gesamtreststickstoff (n. Kjeldahls-Methode) | Harnstoff-Stickstoff (n. Urease Methode) | Harnstoff-Stickstoff im Gesamtreststickstoff % | Harnstoff-Stickstoff (n. unserer kolorimetrischen Methode) | Berechneter Gesamtreststickstoff |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| K. N. | 55 | ♀ | Schrumpfniere | 28,0 | 19,6 | 70 | 20 | 30 |
| M. N. | 41 | ♂ | Dementia paralytica | 18,9 | 12,6 | 67 | 13 (10—15) | 21 |
| H. S. | 31 | ♂ | Orthotische Albuminurie | 18.9 | 11,2 | 60 | 12 (10—15) | 20 |
| T. H. | 46 | ♂ | Hirnsyphilis | 14,0 | 9,9 | 64 | 10 | 17 |
| H. K. | 42 | ♀ | Nephrose | 20,3 | 11,9 | 59 | 12 (10—15) | 20 |
| K. O. | 48 | ♂ | Acroasphyxie | 16,0 | 10,6 | 66 | 10 | 17 |
| S. F. | 42 | ♂ | Diabetes melitus | 37,0 | 26,6 | 70 | 30 | 50 |
| S. W. | 64 | ♀ | Urämie | 231,0 | 105,0 | 45 | 110 | 180 |
| S. W. | 64 | ♀ | Urämie | 189,0 | 86,0 | 46 | 90 | 150 |
| K. T. | 30 | ♀ | Schwangerschaft (X. M.) | 17,0 | 10,5 | 11 | 9 | 15 |
| | | | | Durchschnittswert | | 60,8 | | |

(Vorliegende Publikation haben wir bereits gelegentlich des XVIII. Japanischen Kongresses für Innere Medizin in Tokio 1921 bekannt gegeben.)

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

# Über den Einfluß von Säuren, Alkalien und Neutralsalzen auf den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen.[1])

Von

Dr. **Georg Waldbott.**

Der Organismus hat die Fähigkeit, seine H-Ionenkonzentration innerhalb sehr geringer Grenzen konstant zu erhalten, weil das anscheinend für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge eine notwendige Voraussetzung ist. Als Indikator dient die Kohlensäurekapazität des venösen Blutes. Diese beträgt bei 40 mm $CO_2$-Spannung und 37,5° durchschnittlich 49 Vol.-%, was einer $p_H$ von 7,35 (7,29—7,42) entspricht. Das lebende Gewebe hat wahrscheinlich ein (H) von $1{,}5 \times 10 - 7$, etwa entsprechend dem Neutralpunkte (L. Michaelis (1)). Selbst unter pathologischen Verhältnissen sind die Abweichungen von diesen Normalwerten sehr gering (Lit. bei Grafe (2)).

Die Regulationsmechanismen, welche diese weitgehende Konstanz garantieren, sind Puffersubstanzen im Blute, Atmung, Nierensekretion und gewisse intermediäre Stoffwechselprozesse, wie $NH_3$-Bildung usw. (Neueste Zusammenfassung über diese Fragen bei Winterstein.[2]))

Im Gegensatz zur Konstanz der Blutalkalescenz ist die Reaktion der Gewebe bei solchen Zuständen vorübergehend Veränderungen ausgesetzt und es ist sicher, daß dieser Umstand für die Oxydationen und so für den Gesamtstoffwechsel von weittragender Bedeutung ist.

Daher ist es von großem Interesse festzustellen, welchen Ein-

1) Vgl. auch die gleichnamige Inauguraldissertation, Heidelberg 1921.

2) Atmungsregulation und Reaktionsregulation, Naturwissensch. H. 28 u. 29, 1923.

fluß Abweichungen der $p_H$ vom Neutralpunkt für die Intensität der Verbrennungen haben.

Zum Studium dieser Fragen eignen sich am besten einzellige Organismen. Insbesondere Jaques Loeb (3) und Otto Warburg fanden hierbei Abweichungen, Steigerungen bei mäßigen Konzentrationen, starken Hemmungen, die zunächst reversibel sind, bei weiterer Steigerung der Dosis aber irreversibel werden.

Beim Warmblüter (Kaninchen und Hunde) liegen aus älterer Literatur Angaben von Chvostek (5), Lehmann (6) und Loewy (7) vor, aus neuerer von Mäder (8) und Bing (9). Die Ergebnisse decken sich mit denen bei Einzelligen. Auch die intravenöse Darreichung saurer und alkalischer Salze, wie sie Leimdörfer (10) und Raeder (11) (weitere Literatur bei Grafe (2)) beschrieben haben, ferner Loewy und Münzer, läßt die gleiche Gesetzmäßigkeit erkennen. Komplizierend spielt in die Deutung der Versuche die reine Salzwirkung, d. h. der Einfluß osmotischer Vorgänge, hinein, denn auch Neutralsalze können die Oxydationen beeinflussen. Sicher gilt das für intravenöse Injektionen (Tangl, Verzár, Leimdörfer, Raeder, Henriques (12, hier Literatur), bei subkutaner bleibt es zweifelhaft (vgl. z. B. Heilner), während die Frage bei oraler Darreichung noch völlig strittig ist. So stellte Steck (14) beim Hunde nach NaCl-Zufuhr eine deutliche Steigerung fest, während Lusk 6 (15) sie vermißte.

Wie verhält sich nun in dieser Frage der Mensch? Exakte experimentelle Untersuchungen mit ausgesprochener Säure- und Alkalizufuhr liegen hier in sehr geringer Menge vor, und da, wo sie wirklich zur Ausführung kamen, wurden die Resultate in anderer Richtung ausgewertet. A. Loewy (16) suchte die Beziehungen von Abführmitteln, speziell des Glaubersalzes zum Stoffwechsel aufzuklären, indem er mehrere Menschen in nüchternem Zustande $Na_2SO_3$ in Gaben von 5—10—15 g + 200 g Wasser einnehmen ließ. Dabei erzielte er einen erheblichen Mehrverbrauch an Sauerstoff. Bei 5 g $NaHCl_3$ + 100 g Wasser + 100 g NaCl kam keine Veränderung des Gaswechsels zustande. Steck (14) beobachtete auch beim Menschen Steigerung nach NaCl-Zufuhr.

In neuester Zeit wurde von Baumgart (17) der Stoffwechsel dreier Knaben bei mehrwöchentlicher, ausschließlich saurer, bzw. alkalischer Nahrung untersucht. Bezüglich der $O_2$-Aufnahme konnte keine Änderung festgestellt werden. Leider wurden diese Ver-

1) Biochem. Zeitschr. **134**, 437, 1922.

suche nur untereinander, nicht auch mit einer Periode neutral reagierender Ernährung verglichen.

Bei den wenigen widerspruchsvollen Versuchen am Menschen ist eine klare Antwort auf die aufgeworfene Frage noch nicht möglich. Deshalb nahm ich sie auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Grafe hin von neuem auf, indem ich in Selbstversuchen nach Einnahme mäßiger Mengen von Säuren und alkalischen Salzen den Gaswechsel untersuchte. Auch mit Neutralsalzen wurden entsprechende Versuche angestellt.

Die Möglichkeit genauerer Bestimmung der Oxydationen bot sich mir durch den von Grafe nach Jaquet's Prinzip konstruierten Respirationsapparat (nähere Beschreibung vgl. 18). Die Versuche dehnten sich meist über 3, die beiden ersten über 4 Stunden aus. Sie wurden paarweise vorgenommen, derart, daß zu jedem Säure- bzw. Salzversuch ein am folgenden oder vorhergehenden Tage unter möglichst gleichen Bedingungen stattfindender Normalversuch angestellt wurde. Für Versuch 12 und 13 stellte sich Herr cand. med. M. als Versuchsperson zur Verfügung. Um die Darmmuskelbewegungen, Drüsentätigkeit und Resorptionsarbeit auf ein möglichst geringes Maß zu beschränken, begann ich die Versuche morgens bei mindestens 12stündiger Nüchternheit. Nach Zurücklegen des kurzen Weges zum Orte des Versuches bewahrte ich $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang völlige Ruhe und bemühte mich auch während des ganzen Versuches jegliche spontane Muskelbewegungen, soweit sie nicht zur Aufnahme der Versuchssubstanzen nötig waren, auszuschalten. In den während des ganzen Versuches aufgefangenen Harnen wurde Säure- bzw. Alkalescenzgrad, der Gehalt an N und in Versuch 8—19 auch $NH_3$ bestimmt.

Als Ergebnis der Versuche, die in der Tabelle auf S. 328/29 übersichtlich dargestellt sind, zeigte sich eine Beeinflussung des Gaswechsels auch beim Menschen im Sinne einer Mehrzersetzung sowohl durch Säuren wie durch Alkalien und Neutralsalze. Die durchschnittliche Steigerung des $O_2$-Verbrauchs in den Säureversuchen war + 11,6 % (+ 5,7 minimal, 14,7 % maximal), in den Alkaliversuchen + 7,26 % (—0,3 % minimal, + 11,1 % maximal) nach Kochsalzgaben + 14,55 % (+ 7,6 % minimal, + 21,5 % maximal). Daß Säure stärker wirkt als Alkali, entspricht auch den Versuchen am Tier.

Betrachten wir die Einzelheiten an der Hand beifolgender Tabelle. Spalte 4 enthält Angaben über Körpertemperatur, Puls, Respiration und Körpergewicht, die durchaus der Norm entsprechen.

| 1 | 2 | 3 | 4 | | | | 5 | 6 | | 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Protokoll-Nr. | Datum 1920 | Angaben über | | | | Mittlere Temperatur im Kasten | Art des Versuchs | | $O_2$-Verbrauch im 3stündigen Versuch in Litern | |
| | | | Körpertemperatur | Puls | Respiration | Körpergewicht in kg | | Zugeführte Substanz in g | $H_2O$ ccm | Gesamt | pro kg |
| 1 | 439 | 27. IX. | 36,5° | 72 | 20 | 63,35 | 18,1° | | 250 | 40,5 | 0,6393 |
| 2 | 440 | 28. IX. | 36,1° | 68 | 21 | 63,30 | 17,95° | 0,67 g HCl, 2,14 g $H_3PO_4$ | 350 | 46,5 | 0,7333 |
| 3 | 441 | 30. IX. | 36,3° | 72 | 20 | 63,15 | 17,5° | 0,625 g HCl, 2,002 g $H_3PO_4$ | 390 | 46,6 | 0,7379 |
| 4 | 442 | 1. X. | 36,3° | 70 | 21 | 63,05 | 17,8° | | 200 | 40,82 | 0,6471 |
| 5 | 443 | 4. X. | 36,4° | 72 | 21 | 63,10 | 18,95° | | 325 | 40,2 | 0,6688 |
| 6 | 444 | 5. X. | 36,3° | 70 | 22 | 63,80 | 17,25° | 24 g $NaHCO_3$ | 195 | 47,4 | 0,7430 |
| 7 | 445 | 6. X. | 36,2° | 70 | 22 | 63,80 | 16,9° | 11 g $NaHCO_3$ | 275 | 46,6 | 0,7305 |
| 8 | 446 | 7. X. | 36,1-2° | 62 | 23 | 63,50 | 17,7° | | 275 | 43,4 | 0,6834 |
| 9 | 447 | 8. X. | $36,4_0$ | 73 | 23 | 63,10 | 17,1° | 25 g NaCl + 6 Stück Oblaten | 375 | 46,4 | 0,7353 |
| 10 | 448 | 11. X. | 36,6° | 72 | 23 | 62,40 | 15,55° | 6 Oblaten | 320 | 47,0 | 0,7532 |
| 11 | 449 | 12. X. | 36,6° | 70 | 20 | 63,00 | 16,3° | 20 g MgO + 6 Stück Oblaten | 300 | 47,3 | 0,7509 |
| 12 | 450 | 14. X. | 36,6° | 70 | 18 | 71,80 | 16,75° | | 125 | 49,0 | 0,6825 |
| 13 | 451 | 15. X. | 36,5° | 73 | 18 | 71,40 | 16,95° | 1,25 g HCl, 4,0 g $H_3PO_4$ | 325 | 51,5 | 0,7213 |
| 14 | 452 | 18. X. | 36,2-5° | 70 | 20 | 62,70 | 14,3° | | 300 | 46,2 | 0,7367 |
| 15 | 453 | 20. X. | 36,6° | 69 | 20 | 62,40 | 15,65° | 21 g $NaHCO_3$ | 325 | 50,3 | 0,8061 |
| 16 | 488 | 23. XII. | 36,0-2° | 72 | 20 | 64,00 | 19,6° | | 340 | 41,9 | 0,6546 |
| 17 | 489 | 24. XII. | 36,4° | 72 | 21 | 64,00 | 21,4° | 23 g NaCl | 340 | 50,9 | 0,7952 |
| 18 | 490 | 29. XII. | 36,3° | 72 | 21 | 63,80 | 19,4° | | 340 | 41,0 | 0,6427 |
| 19 | 491 | 30. XII. | 36,3-5° | 78 | 21—25 | 64,25 | 19,5° | 9 g MgO | 265 | 45,1 | 0,7021 |

| 8 | | 9 | 10 | 11 | | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $CO_2$-Ausheidung im stündigen Versuch in Litern | | Veränderung der $O_2$-Werte gegenüber den Vergleichsversuchen | Respiratorischer Quotient | Urin auf 3 Std. reduziert | | N in g | $NH_3$ in g | Bemerkungen |
| | | | | Menge in ccm | saure (+) bzw. alkal. (—) Reaktion in ccm $\frac{n}{10}$ Normallösung | im 3 stündigem Urin | | |
| Gesamt | pro kg | % | | | | | | |
| 4,26 | 0,5411 | + 14,7 | 0,8463 | 402 | + 20,1 | 0,873 | | Versuchsdauer 4 Stunden |
| 8,36 | 0,6059 | | 0,8249 | 829 | + 58,0 | 1,301 | | |
| 7,30 | 0,5906 | + 14,3 | 0,8004 | 916 | + 95,9 | 1,207 | | Öfter Aufstoßen |
| 4,15 | 0,5417 | | 0,8370 | 617 | + 21,8 | 0,9943 | | Kollern im Leib |
| 6,40 | 0,5769 | + 11,09 | 0,8626 | 797 | + 23,9 | 1,106 | | |
| 0,71 | 0,6381 | | 0,8588 | 595 | — 17,8 | 0,8420 | 0,01834 | |
| 9,78 | 0,6236 | + 6,89 | 0,8537 | 724 | — 14,5 | 1,308 | 0,01624 | |
| 7,57 | 0,5916 | | 0,8656 | 936 | + 20,85 | 1,290 | 0,01705 | |
| 0,32 | 0,6390 | + 7,59 | 0,8676 | 435 | + 19,53 | 1,134 | 0,01463 | |
| 1,28 | 0,6615 | — 0,3 | 0,8784 | 643 | + 12,86 | 1,568 | 0,0126 | Unruhe? Seelische Erregung |
| 7,61 | 0,5970 | | 0,7951 | 756 | + 7,56 | 1,589 | 0,0106 | Kältegefühl |
| 3,30 | 0,6032 | + 5,68 | 0,8824 | 1090 | + 27,2 | 1,191 | 0,02138 | Versuch an cand. med. M. |
| 8,68 | 0,6817 | | 0,9452 | 943 | + 84,86 | 1,216 | 0,0819 | geringe Bronchitis |
| 0,08 | 0,6391 | + 9,42 | 0,8676 | 886 | + 8,9 | 1,229 | 0,0156 | Kältegefühl |
| 3,78 | 0,7016 | | 0,8704 | 576 | — 17,82 | 1,372 | 0,01130 | |
| 5,31 | 0,5517 | + 21,5 | 0,8428 | 887 | + 19,9 | 1,274 | 0,02113 | Geheizt |
| 3,68 | 0,6825 | | 0,8582 | 410 | + 30,8 | 1,252 | 0,01953 | Kein Opium. Stuhldrang |
| 6,72 | 0,5755 | + 9,24 | 0,8956 | 593 | + 26,7 | 1,312 | 0,01993 | Beginn nach 11h |
| 7,43 | 0,5826 | | 0,8298 | 815 | + 10,2 | 1,451 | 0,02514 | Kollern |

Die Temperatur des Kastens konnte, wie aus Spalte 5 erhellt, in den einzelnen Versuchen nicht konstant erhalten werden, ein Umstand, der die Resultate insofern merklich beeinflußte, als ich in den Versuchen 10 und 14 fror (vgl. Stab 14). In Spalte 6 sind die Quantitäten eingenommener Salze bzw. Säuren mit den gleichzeitig getrunkenen Flüssigkeitsmengen enthalten. Spalte 7 und 8 ergeben die gefundenen Mengen eingeatmeten Sauerstoffs und produzierter Kohlensäure in Litern und zwar zunächst die Gesamtwerte innerhalb dreier Stunden und dieselben reduziert auf 1 kg Körpergewicht, um die Versuchspaare miteinander vergleichen zu können. Als zuverlässiges Maß für die Gaswechselveränderung wurden nur die gefundenen Werte des Sauerstoffes herangezogen, da die $CO_2$-Ausscheidung durch den Eintritt saurer oder alkalischer Stoffe ins Blut Veränderungen unterliegen kann. Es zeigt sich, daß für die Normalversuche die Mengen an verbrauchtem $O_2$ in den ersten beiden Versuchswochen (1, 4, 5, 8) und auch bei den Versuchen im Dezember (16, 18) ziemlich konstant waren, während in den Versuchen 10 und 14 ein übermäßig hoher $O_2$-Verbrauch zu verzeichnen ist. Eine Erklärung hierfür ist gegeben durch den Vergleich mit den betreffenden Kastentemperaturen in Spalte 5. Was besonders den Versuch 10 betrifft, so glaube ich diesen überhaupt ausschließen zu müssen. Einmal befand ich mich an jenem Tage infolge einer Unglücksnachricht in einer heftigen Gemütsbewegung, die mich während des ganzen Versuches beeinflußte. Die Erhöhung des $O_2$-Wertes könnte in Einklang mit den Folgerungen von Grafe (19) und seinen Mitarbeitern Traumann und Mayer aus ihren Gaswechseluntersuchungen bei Hypnose, wobei sie erhöhten Umsatz bei suggerierten Erregungen beobachteten (19), sehr wohl durch den Affekt bedingt sein. Allerdings vermag ich nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß ich in diesem Versuche nicht so große Muskelruhe wie in den anderen innegehalten habe.

Bei Betrachtung der einzelnen Versuchspaare finden sich durchwegs Erhöhungen der $O_2$-Aufnahme nach Salz- bzw. Säurezufuhr mit Ausnahme von den Versuchen 10 und 11, wo keine sichere Differenz (— 0,3 %) zu verzeichnen ist. Auffallend ist die geringe Steigerung von nur 5,68 % bei ziemlich gleichmäßiger Temperatur in Versuch 13 (Herr cand. med. M.). Vielleicht ist hieraus bereits die Tendenz zum Abfall zu ersehen, wie sie bei höher konzentrierten Säuredosen an Tieren beobachtet wird. Um so mehr muß daran gedacht werden, als das Allgemeinbefinden der Versuchsperson infolge leichter Vergiftungserscheinungen noch lange

Zeit nach dem Verlassen des Kastens stark beeinträchtigt war. Spalte 11 enthält die Mengen des ausgeschiedenen Urins und dessen Säurewerte. Bei den $NaHCO_3$-Versuchen ist der Urin alkalisch, während die eingenommenen MgO-Mengen nicht ausreichten, einen Umschlag des Urinsäurewertes nach der alkalischen Seite hervorzurufen. Die Titration des Harnes sollte gewisseAnhaltspunkte für die Stärke der Reaktion bieten. Bei der Inkonstanz der Nahrung sind die Werte von Spalte 12 und 13 nicht ohne weiteres zu Vergleichszwecken geeignet. Im Säureversuch 13 ist die $NH_3$-Ausscheidung erheblich vermehrt, was den Erfahrungen von Begun und Münzer (20) entspricht, die das Ammoniak im Harne geradezu als Indikator für die Stärke der Acidose betrachtet wissen wollen. Zucker oder Eiweiß fanden sich nie vor.

Nach dem Ausfall meiner Versuche kann an der Tatsache einer Beeinflussung der Stoffwechselintensität durch Verfütterung mäßiger, nicht vergiftender Mengen von Alkali und Säure auch beim Menschen nicht gezweifelt werden, und es entsteht die Frage, wie sich unsere Ergebnisse erklären lassen. Loewy (17) vertrat die Ansicht, daß der Hauptanteil der Gaswechselsteigerung auf die Darmmuskeltätigkeit und auf die Darmdrüsenarbeit zu beziehen sei. Subjektive Gefühle der Versuchspersonen, „Sensationen“ im Bauch, Kollern und Flatulenz, dünne, wässerige Stühle werden als Ausdruck der vermehrten Darmleistungen angesehen. Benedict und Emmes (21) erbrachten dagegen den Nachweis, daß selbst die gewaltige Darmperistaltik, die bei Gaben großer Mengen von Agar-Agar auszulösen ist, bei genauen Untersuchungen nur einen kaum merkbaren Mehrverbrauch an $O_2$ verursacht. In unseren Versuchen waren Sensationen auch bei alleiniger Aufnahme von Wasser vorhanden. Durchfälle konnten in den Salzversuchen durch prophylaktische Opiumeinnahme vermieden werden. Ein weiteres Argument gegen Loewy's Annahme ergibt sich aus den zahlreichen Tierversuchen, bei welchen der Digestionstraktus durch die intravenöse Injektion ausgeschaltet wurde.

Das Ansteigen der Oxydationen könnte bei der Volumvermehrung der im Kreislauf zirkulierenden Flüssigkeit weiterhin auch als Folge der erhöhten Herzarbeit aufgefaßt werden, obgleich auch in unseren Normalversuchen die gleiche Menge Wasser zugeführt und so das Gefäßsystem gleich stark belastet wurde. Verzár (22) bewies jedoch, daß bei Anreicherung des Blutes an Wasser, die durch stärkere Salzkonzentration hervorgerufen

wird, Überlastungen der Herztätigkeit für den gesamten Gaswechsel wenig ins Gewicht fallen.

Auch den Nieren wird bei der Anwesenheit der Salze und Säuren im Blute eine beträchtliche Mehrarbeit zugemutet und man könnte mit Zuntz (14) geneigt sein, einen guten Teil der Stoffwechselsteigerung auf Rechnung der Nieren zu setzen. Dem widerspricht, daß Tangl (23) auch bei Ausschaltung der Nieren durch deren Exstirpation oder durch Unterbindung der Nierengefäße nach intravenöser Infusion von NaCl einen erheblichen Mehrverbrauch von $O_2$ beobachtete.

Weiterhin wäre zu erwägen, ob das Mehr an Atembewegung, womit das Atemzentrum zur Abdunstung der $CO_2$ den Reiz der eingeführten Säuren beantwortet, bei Erklärung der aufgeworfenen Frage in Betracht gezogen werden könnte. Der Anteil der Atemtätigkeit am Gesamtstoffwechsel ist jedoch so gering, daß auf diese Weise eine erkennbare Steigerung der Oxydationen wohl auszuschließen ist.

Wenn alle diese Momente in ihrer Gesamtheit wohl Beachtung verdienen, so bieten sie doch keine hinreichende Erklärung für die Oxydationssteigerung von durchschnittlich über 10 %, welche unsere Versuche ergaben.

Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man den Hauptanteil der Gaswechselerhöhung auf die direkte Wirkung der Substanzen auf die Gewebe bezieht. Auch Leimdörfer (10) und Henriques (12) äußern sich bei den Tierversuchen in diesem Sinne. Man könnte geneigt sein, da, wo bei stärkerer Konzentration der Substanzen die Oxydationen sanken, an ein dem Stadium der Gewebsreizung folgendes Lähmungsstadium zu denken, so daß hier zweifellos Analoga zu dem Verhalten der Einzelligen vorliegen.

Der zwingende Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme läßt sich nur durch den Nachweis einer tatsächlichen Verschiebung der $p_H$ im Blute bringen. Daß hier unter dem Einfluß starker Alkalien und Säuren Änderungen vorkommen können, haben Huggard und Henderson (24) sicher bewiesen, ob sie aber auch in unseren Versuchen vorlagen, ist sehr fraglich. Während der Respirationsversuche im geschlossenen Kasten lassen sich ja Bestimmungen der H-Ionenkonzentration im Blute nicht anstellen. Aber selbst für den wahrscheinlichen Fall keiner Änderung besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Oxydationsstärke der Zelle ein viel feinerer Indikator auf Reaktionsveränderungen ist, als die doch relativ recht grobe Methode der $p_H$-Bestimmung.

Ob die Stoffwechselveränderung das gesamte Protoplasma betrifft oder nur bestimmte Organsysteme (Leber?) läßt sich vorläufig auch nicht entscheiden. Auf Grund der Untersuchungen Loeb's kann man wohl sagen, daß bei den Säuren das H-Ion, bei den Alkalien das OH-Ion und bei Salzen vornehmlich das Metall-Ion die physiologische Wirkung bestimmt. Natürlich wird es sich bei der angenommenen „Reizung" niemals allein um rein chemische Kräfte handeln, sicherlich spielt auch eine physikalische Komponente, die osmotische Wirkung der anisotonischen Salze auf die Gewebe, dabei eine Rolle.

## Zusammenfassung.

1. Bei der Einnahme mäßiger Mengen von Säuren, alkalischen und Neutralsalzen wurde am Menschen durch Versuche in dem Grafe'schen Respirationsapparat eine deutliche Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels konstatiert. Sie betrug für den Sauerstoffverbrauch bei Säuren (HCl und Phosphorsäure) + 11,6 %, bei Alkalien ($NaHCO_3$ und MgO) + 7,26 %, bei Neutralsalzen (NaCl) + 14,55 % im Durchschnitt.

2. Es scheint dieses Ergebnis durch eine direkte Einwirkung der eingeführten Salze bzw. Säuren auf das Protoplasma der Gewebszellen des Organismus bedingt zu sein.

## Literatur.

1. Leonor Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Springer 1914, S. 92. — 2. E. Grafe, Pathol. Physiol. d. Gesamtstoff- und Kraftwechsels. Ergebn. d. Phys. **23**, II. Abteil., S. 220 und Sonderausgabe. Bergmann, München 1923. — 3. Otto Warburg, Beiträge zur Physiologie der Zelle, insbes. über die Oxydationsgeschwindigkeit der Zellen. Ergebnisse d. Physiol (Asher-Spiro) XIV, 1914, S. 253. — 4. Jaques Loeb in Oppenheimer's Handb. d. Biochemie. II. 1909, S. 107 ff. — 5. Chvostek, Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. Zentralbl. f. innere Med. 14, 1893, S. 329. — 6. Lehmann, Tagung der Magdeburger Naturforscher-Vers. 1884. — 7. A. Loewy, Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. Arch. (f Anat) u. Physiol. 1903, S. 378. — 8. Mäder, Untersuchungen über den Einfluß von Salzen auf den respiratorischen Stoffwechsel. Veröff. d. Zentralstelle f. Balneologie II, 1913. — 9. Richard Bing, Über den Einfluß von $CO_3$-, Cl-, $PO_4$-Ionen auf die Oxydationsvorgänge im Tierkörper. Biochem. Zeitschr. 112, 1921, S. 210. — 10. Leimdörfer, Über den Einfluß der intravenösen Infusion von Säuren, alkalischen und Neutralsalzlösungen auf den respiratorischen Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 59, 1914, S. 451. — 11. Räder, Über die Wirkung der intravenösen Infusion von Chlornatriumlösungen, Säuren und Alkalien auf den respiratorischen Stoffwechsel bei der Urethannarkose. Biochem. Zeitschr. 69, 1915, S 257. — 12. Henriques, Über die Wirkung der intravenösen Infusion von hypertonischen Lösungen verschiedener Salze und einiger organischer Stoffe auf den respiratorischen Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 74, 1916, S. 185. — 13. E. Heilner, Zeitschr. f. Biol. **50**, 476, 1908. — 14. Vgl. Zuntz, Med. Klin. 1910, S. 309 u. 351. — 15. Lusk, Journ. of biol. chem. **13**, 37, 1917. — 16. A. Loewy, Über den Ein-

fluß der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Arch. 43, 1888, S. 515. — 17. Gertrude Baumgart, Einfluß der Basen und Säuren auf den Stoff- und Kraftwechsel. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69, 1921, S. 209. — 18. E. Grafe, in Abderhalden's Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. VII, 1913, S. 498. — 19. Ders. u. Traumann, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. 62, 1920, S. 237. Grafe u. Mayer, ebenda 86, 247, 1923. — 20. H. Begun u. Münzer, Über Acidose und deren Regulation im menschlichen Körper. Biochem. Zeitschr. 71, 1915, 255. — 21. F. G. Benedict u. Emmes, Am. Il of phys. 30, 197, 1912. — 22. Verzár, Die Wirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf den respiratorischen Gaswechsel. Biochem. Zeitschr. 34, 1911, S. 41. — 23. Tangl, Die Arbeit der Niere und die spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe, IV. Biochem. Zeitschr. 34, 1911, S. 17. — 24. H. W. Haggard u. J. Henderson, Il of biol. chem. 39, 163, 1919.

Aus der Medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen.
(Vorstand: Prof. Otfried Müller).

# Akute Myelosen nach Bienenstichen und ihre Oxydasereaktion.

Von

**W. Parrisius** und **H. Heimberger.**

Privatdozent Assistenzarzt der Klinik.

Im letzten Vierteljahre kamen an der Klinik zwei Fälle von akuter Myelose zur Beobachtung, die ihrer Gleichartigkeit wegen einiges Interesse verdienen.

Fall I. Ernst Sch., 68 Jahre, Lehrer, war im August 1922 in der Klinik gelegen wegen akuter Nephritis nach Durchnässung, mit Eiweiß und Blut im Urin. Blutdruck 139/63 mm RR, Reststickstoff im Blut 63 mg in 100 ccm. An der Milz normaler Befund. Nach sechswöchiger Behandlung gebessert entlassen, aber noch mit reichlich Eiweiß und Zylindern im Urin.

Seit Februar 1923 will er eine geringe Abnahme seiner Leistungsfähigkeit bemerkt haben, ohne dies weiter zu beachten. Sein Befinden habe überhaupt seit der Nierenerkrankung stark gewechselt. Anfang April wurde er von einem ruhrkranken Bienenvolk überfallen, er habe dabei etwa 40 Stiche hauptsächlich ins Gesicht erhalten. Die Augenlider schwollen an und wurden blutunterlaufen, hohes Fieber stellte sich ein. Am 5. V. Einweisung in die Klinik.

Befund: Schwere Anämie, Augen geschwollen, die Lider blutig imbibiert, große Suggilationen (handtellergroß) an den Beinen, kleinere an Brust und Oberarmen; schwere hämorrhagisch-ulzeröse Gingivitis und Stomatitis, starker Fötor ex ore. Großer Milztumor, die Milz überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger.

Blutbefund: Hb: 49 %, Rote: 2,4 Mill. Färbeindex: 1,0. Weiße: 120 000, davon typische Myeloblasten 2 %, atypische myeloische Zellen (s. u.) 67 %, neutrophile Leukocyten 27 %, eosinophile Leukoc. 0,5 %, Lymphocyten 3,5 %, Gerinnungszeit 4½ Min. (Bürker) Blutplättchen: 87 000? Im roten Blutbild Megaloblasten, Normoblasten, Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie. 53 % der Zellen waren oxydasepositiv. Im Urin Albumen +, granulierte Zylinder, rote und weiße Blutkörperchen.

Im weiteren Verlauf traten Blasen- und Darmblutungen auf, die Anämie nahm zu bis auf 35 % Hb und 1,9 Mill. Rote. Leukocyten zum Schluß 648 000, die Differenzierung zeigte am Todestag reichlich Myelocyten. Am 20. V. Exitus, 2 Wochen nach der Aufnahme.

Sektionsergebnis: (Prof. Schmincke.) 1. makroskopisch: Wächserne Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Die cervikalen Lymphdrüsen beiderseits vergrößert, auf dem Schnitt von bräunlicher Farbe und zum Teil weicher Konsistenz. An verschiedenen Stellen dunkelblaurot durch die Haut durchschimmernde, sich derb anfühlende Verdickungen erweisen sich als weiche Gewebsinfiltrate. Große Follikel am Zungengrund, große halbkugelig vorspringende Tonsillen (frische Gewebsinfiltration). In der Schleimhaut des Rachens teilweise flächenhaft zur Entwicklung gekommene Blutungen; desgleichen in der Schleimhaut des Kehleinganges sowie oberen Kehlkopfteiles. Die Milz stark vergrößert (24/13; 5/7), Kapsel fibrös verdickt, in derselben kleine Blutungen. Schnittfläche gleichmäßig bläulich-bräunlich. Follikel, Trabekel nicht erkennbar. Die Drüsen am Milzhilus bis kirschkerngroß, mit einem bräunlichen, weichen Gewebe erfüllt. Die Drüsen der Leberpforte bis bohnengroß. Auf dem Schnitt sind sie durch das gleiche bräunliche Gewebe wie die Drüsen am Milzhilus infiltriert. In der Schleimhaut des Magens an verschiedenen Stellen Blutaustritte. Die Drüsen am Pankreaskopf bis bohnengroß, bräunlich verfärbt. Die Leber vergrößert. Kapsel gespannt, kleine Blutungen an dem seitlichen Band. Läppchenzeichnung noch deutlich erkennbar. Die Nieren gut um das anderthalbfache des normalen vergrößert. In der Oberfläche eine Anzahl bis kirschgroßer, mit klarer Flüssigkeit gefüllter Cysten, eine große Anzahl von Blutungen. Rinde und Bertinische Scheide verbreitert, mit kleinen Blutungen durchsetzt. Die Schleimhaut des Rektum schiefrig schwärzlich mit kleinen bis stecknadelkopfgroßen bräunlichen Erhebungen, die wie frisch durchblutete Stellen aussehen. Am Anus ulcerierte, bis kirschkerngroße Bezirke. Die Lymphdrüsen neben der Bauchaorta und die Drüsen des Mesenteriums sind infiltriert, bräunlich, weich auf dem Schnitt. Im Bereich der atrophischen, schwärzlichen Follikel des Ileum fleckige, bräunliche Herde, die wie Blutungen aussehen. Im unteren Ileum sind die Follikel kissenartig prominent, schwärzlich geschwürig, auf den Geschwüren gelbliche Schorfe. Im Sternum hellrötlich-bräunliches, im rechten Oberschenkel gelblich-bräunliches (pyoides) Mark.

Zusammenfassung: Allgemeine schwere Anämie. Hämorrhagische Diathese. Leukämische Infiltration der cervikalen, portalen, mesenterialen, parapankreatischen und paralienalen Lymphdrüsen, des Unterhautzellgewebes und der Gaumenmandeln. Leukämische Infiltration der gehäuften Follikel des unteren Ileum mit Verschorfung und Geschwürsbildung, leukämischer Milztumor. Pyoide Umwandlung des Knochenmarkes des rechten Femur, chronisches Nierenleiden (breite weiße Niere).

2. mikroskopisch: In allen Organen z. T. massige Zellinfiltrate vom Typ der Myeloblasten, z. T. myelocytärer Elemente; die Zellen

zeigen größtenteils positive Oxydasereaktion. Die Nieren zeigen das Bild einer chronischen parenchymatösen Degeneration mit ausgedehntem Desquamativkatarrh der Harnkanälchenepithelien, keine Entzündung, jedoch leukocytäre Infiltrate in mäßiger Zahl.

Bezüglich der Differenzierung der Blutpräparate wäre noch folgendes zu bemerken: die 67 % als „atypische myeloische Zellen" bezeichneten Gebilde waren große Zellen mit stark gelapptem Kern von der Struktur eines Myeloblasten, die Färbbarkeit von Kern und Protoplasma war geringer als die der typischen Myeloblasten, und einzelne dieser Zellen hatten staubförmige Granulationen. So nahmen wir zuerst an, es handle sich um sog. Monocyten, worunter wir die großen Mononukleären und Übergangsformen des normalen Blutes verstehen. Wir benannten daher den Fall zunächst „Monocytenleukämie" und haben ihn unter dieser Bezeichnung in der Sitzung des Mediz.-Naturwissenschaftlichen Vereins Tübingen am 14. Mai 1923 demonstriert. Viele der Zellen glaubten wir als Promonocyten Hittmair's ansprechen zu dürfen.

Wir haben die Präparate dann auch Prof. Naegeli-Zürich, Prof. W. H. Schultze-Braunschweig, Prof. Schilling-Berlin und Dr. Hittmair-Innsbruck vorgelegt. Auch an dieser Stelle danken wir den Herren vielmals für ihre Mühewaltung. Wir lassen die Mitteilungen der Herren folgen:

Naegeli-Zürich: Neutrophile 10,6 %, Eosinophile 0,4 %, Basophile 0,4 %, Myeloblasten 87,0 %, Myelocyten 0,8 %, Metamyelocyten 0,8 %, Lymphocyten: 0. Blutplättchen: wenig große; Normoblasten, Anisocytose, Polychromasie, basophile Punktierung. „Die Myeloblasten haben alle typisch blaues Protoplasma. Kerne alle Stadien von rund bis stark gelappt, sie sind stark umgebildet in pathologischer Weise, so daß sie tatsächlich das Aussehen von Monocyten bekommen. Die Neutrophilen nicht vakuolisiert, nie toxische Granula, nie toxischer Kern."

W. H. Schultze-Braunschweig schreibt uns: 2 % Myeloblasten, 66 % atypische Myeloblasten, 23 % Neutrophile, 8 % Lymphocyten. „Die Oxydasereaktion ergibt unter den weißen Blutzellen mit Einschluß der Neutrophilen 61 % mit pos., 39 % mit neg. Oxydasereaktion. Unter den oxydasepositiven findet man alle Übergänge von Zellen mit allerfeinsten spärlichen Granulis bis zu dichter Granulierung."

Schilling-Berlin berichtet: „Es handelt sich ohne Zweifel um eine Art „Myeloblastenleukämie" von weitgehender Atypie der Zellformen. Echte bzw. typische Myeloblasten fand ich etwa im Verhältnis 2:5 atypische Monocytoiden; daneben Neutrophile mit

regenerativer K.V. und etwa $^1/_{10}$ lymphatische Elemente. Die Oxydasereaktion fällt nach Stärke der Lösung verschieden aus. Bei guter Abstimmung (Neutrophile kräftig, Lymphocyten ganz frei) werden etwa $^1/_3$ der Zellen positiv. Es handelt sich offenbar um eine Entdifferenzierung des Oxydaseferments, denn auch Segmentkernige waren manchmal nur spurweise positiv. (Diese Beobachtung machte Waldau an unserer Klinik ebenfalls). Stark positive Formen fanden sich in allen Zellklassen der myeloischen Elemente, auch unter den Monocytoiden." (Er gebrauchte seine fein abstufbare Schnellmethode am unfixierten Präparat.)

Und schließlich Hittmair-Innsbruck: „Es handelt sich tatsächlich um eine Monocytenleukämie mit Promonocyten darunter. Für atypische Myeloblasten halte ich die Zellen ihres Protoplasmas und der negativen Oxydasereaktion wegen nicht, für atypische Granulocyten- bzw. Granulocytenvorstufen nicht, weil sie mit Triazid keinerlei Granulation erkennen lassen, trotzdem eine solche bei stärkerer May-Grünwald-Giemsa-Färbung in vielen Zellen sichtbar ist."

Das sind teilweise recht verschiedene Ausdeutungen desselben Falles. In einem stimmen alle überein, daß es eine akute Myelose war. Der größte Teil der Zellen ist atypisch, die einen bezeichnen sie als atypische Myeloblasten, Schilling als Monocytoide, Hittmair und wir als Monocyten. Naegeli wird recht haben, wenn er in seinem Lehrbuch schreibt, daß jede akute Myelose ihre eigene (atypische) Zellform bildet. Am weitesten differieren die Ansichten über die Lymphocyten: Naegeli 0%, Schilling 10%, Schultze 8%, wir 3,5%. Die Morphologie ist eben in solchen Fällen außerordentlich schwierig, und es wird Ansichtssache bleiben, eine Zelle als Lymphocyt oder Mikromyeloblast anzusprechen. Die Oxydasereaktion fanden Schultze, Schilling und wir positiv, nur differieren in etwas die angegebenen Prozentzahlen, das mag in der Methode liegen. Schultze und wir benutzten die von Schultze angegebene Methode am fixierten Präparat (Modefikation A). Wir fanden in Präparaten von verschiedenen Tagen auch verschiedene Resultate: 7. V.: +57% −43%; 11. V.: +61% −39%; 18. V.: +40% −60%; 20. V.: +53% −47% (Waldau, Inaug.-Diss. Tübingen 1923). Nur Hittmair fand sie negativ, vielleicht das Resultat einer anderen Methodik.

Fall II: 43jährige Frau, früher ganz gesund. Seit $^1/_2$ Jahr gelegentlich Klagen über vermehrtes Schlafbedürfnis und Müdigkeit, sonst subjektives Befinden nicht gestört. Zwei Wochen vor der Aufnahme in die Klinik wurde Patientin von etwa 15 bis 20 Bienen hauptsächlich

im Gesicht und am behaarten Kopf gestochen. Bald darauf setzte Erbrechen ein, starke Leib- und Rückenschmerzen und am Abend leichtes Fieber. Am nächsten Tag leichte Besserung, doch bestanden mäßige Leibschmerzen und Appetitlosigkeit weiter. Nach 8 Tagen Schmerzen im Kiefer und Schwellung des Zahnfleisches, Fieber und Schluckbeschwerden. In den nächsten Tagen Schwellung der rechten Halsseite, Durchfälle, erst wäßrig dann blutig, Tenesmen; das stark geschwollene Zahnfleisch wurde besonders um die noch vorhandenen Zähne herum allmählich blaurot und nekrotisch, die Temperatur stieg langsam über 39°.

Befund bei der Aufnahme: pastöser Habitis, leicht subikterische Verfärbung der Haut und Skleren, einzelne Petechien an Oberarm, und Oberschenkel. Rechte Gesichtshälfte, Zungenboden und rechte Halsseite stark geschwollen, große Drüsenpakete am Hals. Kleine Drüsen in der linken Oberschlüsselbeingrube. Schwere gangränöse Gingivitis und Stomatitis, Schwellung und Rötung der Tonsillen mit kleinen Nekrosen, Zunge trocken, borkig belegt, starker Fötor ex ore.

Am Herzen anämische Geräusche. Milz perkutorisch vergrößert unter dem Rippenbogen eben tastbar. Im Urin wenig Rote und Weiße, Stuhl blutig, durchfällig. Rumpel-Leede +.

Blutbefund: Hb 68 %. Rote: 2 880 000, Weiße: 19 600. Myeloblasten: 77 %, Myelocyten: 5 %. Monocyten: 3 %. Metamyelocyten 6 %. Neutrophile: 4 %. Plasmazellen: 1 %. Ferratazellen: 4 %. Von den Myeloblasten zeigen auffallend viele starke Lappung des Kernes und Sprossung des Kernes bei gutem Erhaltungszustand der Zelle auf. Oxydasereaktion 4 % +; 96 % —!!

Die hämorrhagische Diathese und Anämie nehmen langsam zu und Patientin kommt am 13. Tage nach der Aufnahme ad exitum.

Sektionsergebnis (Professor Miller) 1. makroskopisch: An der Vorderseite des ganzen Rumpfes, auf die Schulterblattgegend übergreifend, zahlreiche z. T. spritzerförmig gruppierte Flecke von entweder scharfer Begrenzung und tiefweinroter Farbe oder etwas verwaschener Umrandung und mehr livider Farbe. Der rechte Femur enthält überwiegend himbeergeleefarbenes Mark. Im Epikard eine große Anzahl spritzerförmiger Blutungen. Die Milz gut um das 6 fache vergrößert, Kapsel gespannt. Weiche Pulpa von bräunlich gelber Farbe, Follikel nicht mehr zu sehen, Trabekel eben noch erkennbar. Die Leber groß, teigig, gelblich-bräunlich. Die Nieren groß, in der Kapsel, und im Nierenbecken eine große Anzahl Blutungen. Im Dickdarm fleckige Schwellungen, teilweise mit starker schwärzlicher Pigmentierung, teilweise gelblicher Schorfbildung.

Zusammenfassung: 1. Leukämische Schwellung der vorderen mediastinalen Lymphdrüsen, der Milz, der Leber?, der Nieren?. Hämorrhagische Diathese. Multiple Blutungen im Epikard, in der Nebenrinde. Leukämische Infiltration der Dickdarmschleimhaut mit Verschorfung und pseudomelanotischer Pigmentierung. 2. Mikroskopisch: Myeloische Infiltrate in allen Organen und starke Entwicklung myelocytärer Elemente, in vielen Zellen Kernzerfall; Hämosiderinpigmentablagerung in zahlreichen Leberbezirken. Die

kleinen Gefäße der Leber und des Herzens sind fast völlig erfüllt von weißen Blutzellen. Oxydasereaktion: +.

Prof. Naegeli, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Präparate auch dieses Falles zu untersuchen, findet auch hier „wiederum zahlreiche atypische, monocytenähnliche Zellen etwa zu 17 %, während die Mehrzahl, etwa 70 %, typischen Myeloblasten entspricht".

Schultze-Braunschweig beurteilt dankenswerterweise auch Blutpräparate dieses Falles. Er schreibt: Oxydasereaktion negativ. Hier keine Übergänge. Nirgends ein typischer Myeloblastenkern. „Diese Zellen würde ich als Monocyten bezeichnen."

Also auch hier haben wir eine akute Myelose vor uns, wie alle, die Präparate gesehen haben, übereinstimmend annehmen; auffallend ist nur die negative Oxydasereaktion der meisten Zellen. Bei gleicher Technik des Blutausstrichs und gleicher Methode haben wir in Fall I 53 % + Reaktion, in Fall II nur 4 % + Ergebnis. Es muß sich wohl um atypische myeloische Zellen handeln, die ihre Atypie auch bezüglich der Oxydasereaktion beweisen. Damit verliert für den Kliniker allerdings leider diese schöne Reaktion etwas an Wert. Denn eine lymphatische Leukämie dürfte einen ähnlichen Ausfall der Oxydasereaktion geben wie unser Fall II. Allerdings zeigt das May-Grünwald-Giemsa-Präparat in Fall II zweifelsfrei die myeloische Herkunft der Zellen.

Kurz zusammengefaßt haben wir zwei Fälle typischer akuter myeloischer Leukämie vor uns, bei denen es besonders bemerkenswert erscheint, daß in der Anamnese von massenhaften Bienenstichen die Rede ist. Beide Patienten gaben allerdings an, schon einige Zeit vorher in ihrer Arbeitskraft gemindert gewesen zu sein. Ob also der Beginn der Krankheit schon vor dem Zeitpunkt der Bienenstiche zu setzen ist, das steht dahin — wie ja meist der Zeitpunkt des Beginns einer Leukämie später nicht mehr festzustellen ist. — Zum mindesten wurde bei beiden durch die Bienenstiche ein akutes, schweres Krankheitsbild erzeugt mit hämorrhagischer Diathese und den klinischen Erscheinungen einer akuten Myeloblastenleukämie, das in wenigen Wochen zum Tode führte. Die Intoxikation mit Bienengift scheint zweifellos auf den Verlauf des Leidens von Einfluß gewesen zu sein, wenn sie es nicht gar verursacht hat.

Über die Genese der Leukämie herrscht noch Unklarheit. Manche Autoren wollen sie mit septischen Prozessen in Verbindung bringen: Sternberg faßt sie als biologische Reaktion auf gewisse Infektionserreger, vornehmlich Streptokokken auf. An eine Streptokokkeninfektion könnte man in unseren Fällen auch denken, wenn-

gleich das Blut bei beiden steril war. Andere Autoren wieder sahen wenigstens mehrmals eine Kombination von akuter Leukämie mit septischer Infektion, so unmittelbar, daß die Möglichkeit, in der Infektion das Primäre zu sehen, nicht ausgeschlossen erschien (Lüdke). Naegeli nimmt als Ursache „Korrelationsstörungen wohl durch Anomalien der Funktion innersekretorischer Organe“ an.

Wir haben unsere Fälle mitgeteilt, weil bei so schwierigen Fragen wie der nach der Ursache der Leukämien es wichtig erscheint, möglichst viel Material herbeizuschaffen. Die Mitteilung der Fälle soll zur Klärung der Frage Anregung geben, ob nicht auch durch toxische Momente wie z. B. massenhafte Bienenstiche eine solche Korrelationsstörung (Naegeli) verursacht werden könnte. Naegeli teilte uns brieflich mit, daß ihm aus der Literatur akute Myelosen nach Insektenstichen erinnerlich seien. Die Arbeit selbst konnten wir leider nicht finden. Dazu ist noch zu bemerken, daß Bienengift Hämolyse macht und daß aus der Veterinärmedizin bekannt ist, daß Pferde, die nach massenhaften Bienenstichen an Vergiftungserscheinungen zu Tode kamen, großen Milztumor aufwiesen ohne Veränderungen am Blut (Albrecht: Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1892). Auch Sepsis nach Bienenstichen ist bei Pferden beschrieben worden — Milztumor, Hämoglobinurie — (Fröhner, Toxikologie für Tierärzte).

Prof. Schilling teilt uns nach Drucklegung noch mit: im 2. Falle besteht negative Oxydasereaktion; allerdings sind die Präparate bereits 8 Wochen alt gewesen und nach unserer Erfahrung verlieren sich die flüchtigen Oxydasen besonders pathologischer Zellen stets sehr schnell. Morphologisch ähneln die Zellen echten Monocyten, nicht monocytoiden Myeloblasten. Schilling unterscheidet scharf zwischen nur „monocytoiden“, aus dem Knochenmark, bzw. dem myeloischen System stammenden Zellen und den histocytären echten Monocyten. Fall I ist keine Monocyten-, sondern eine stark monocytoide Myeloblastenleukämie. Fall II könnte eine echte Monocytenleukämie oder echte Monocytose mit gleichzeitiger myeloischer Metaplasie der Organe sein, wie sie bei Infektionen sehr oft auftritt. Augenscheinlich handelt es sich um einen der schwierigen Grenzfälle zwischen stark reizender Infektion und akuter Leukämie, die hier sowohl eine entdifferenzierte myeloische als eine echte „Monocyten“-Leukämie sein könnte, wenn sie vom Monocytensystem wirklich ausgeht. Mit der eigenartigen Ätiologie ist dies vereinbar.

## Literatur.

Hittmair, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1922. 140. Bd., H. 3/4, S. 150. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Verlag von Julius Springer, Berlin 1923, IV. Aufl. — Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 26, S. 553. — Lüdke, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 13, S. 345. — Waldau, Inaug.-Diss. Tübingen 1923.

Aus der medizinischen Klinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Minkowski.)

# Diabetes melitus und Gravidität.

Von

Dr. **Alfred Lublin.**

Das gleichzeitige Bestehen eines Diabetes und einer Schwangerschaft ist verhältnismäßig selten zu beobachten, da die Konzeptionsfähigkeit einer Diabetica wegen der durch den Diabetes bedingten Atrophie der inneren Genitalien herabgesetzt zu sein pflegt. Immerhin ist in der Literatur eine ganze Anzahl solcher Fälle zu finden.

Eine Zusammenstellung von 63 Fällen der Weltliteratur brachte Offergeld (1) im Jahre 1908 in seiner Arbeit „Zuckerkrankheit und Schwangerschaft in ihren Wechselbeziehungen", während wir einige neuere Beobachtungen u. a. H. Neumann (2), F. Hirschfeld (3), Umber (4)(5) und namentlich Winter (6) verdanken, der dieses Thema in einem Zyklus „Die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft" vom Jahre 1917 kritisch behandelt.

Ob es sich in allen mitgeteilten Fällen — besonders in denen älteren Datums — um einen echten Diabetes gehandelt hat, ist fraglich, da häufig nur von einer Glykosurie während der Schwangerschaft die Rede ist, wie sie bekanntlich durch die Ausscheidung von Milchzucker vorgetäuscht werden kann oder auch als physiologische Schwangerschaftsglykosurie vorkommt. Es ist aber von Bedeutung, diese harmlosen Formen der Zuckerausscheidung von dem echten Diabetes zu trennen — diese Trennung ist meist leicht möglich, seitdem wir über klinisch brauchbare Methoden zur quantitativen Blutzuckerbestimmung verfügen —, da das Auftreten einer Schwangerschaft bei einer diabetischen Frau wegen des gegenseitigen unheilvollen Einflusses von Schwangerschaft und Zuckerkrankheit ein ernstes Ereignis bedeutet: Ein leichter Diabetes kann während der Schwangerschaft in eine ausgesprochen schwere

Form übergehen, und auf der anderen Seite kann der bis dahin ungestörte Verlauf einer Gravidität durch das Dazutreten eines Diabetes in ungünstigster Weise beeinflußt werden, wenn auch die letztere Annahme zu den Seltenheiten gehören wird, da der Diabetes das Primäre darzustellen pflegt. Einige Autoren berichten zwar, daß ein leichter Diabetes unter dem Einfluß diätetischer Maßnahmen während der ganzen Gestationsperiode keine Verschlimmerung zu erfahren braucht; im allgemeinen werden wir aber die Statistik Offergeld's als Maßstab betrachten müssen, aus der hervorgeht, daß 30% der Fälle im Coma diabeticum zugrunde gehen. Die Mortalitätsziffer für das Kind soll nach Offergeld 66% betragen. Die Ursache für den so häufig zu beobachtenden katastrophalen Ausgang des Diabetes während der Gravidität dürfte einerseits darin zu suchen sein, daß es sich in diesen Fällen naturgemäß meist um den Diabetes der Jugendlichen handelt; andererseits aber scheint nach den Erfahrungen v. Noorden's (7), F. Hirschfeld's und auf Grund der experimentellen Studien von Porges und Nowak (34) die diabetische, aber auch die gesunde Schwangere eine auffallende Neigung zur Acetonurie zu besitzen, wodurch der Ausbruch des Coma begünstigt werden könnte.

Porges und Nowak führen diese Erscheinung in der Gravidität auf den erhöhten Kohlehydratbedarf in der Nahrung zurück. Es wäre aber noch weiter zu berücksichtigen, daß der Organismus der Schwangeren nach neueren Untersuchungen (Hasselbalch und Gammeltoft (35) schon an und für sich acidotisch eingestellt ist.

Bei der oben erwähnten Verschiedenartigkeit des Charakters der publizierten Fälle wird es nicht wundernehmen, daß über den Kernpunkt der Frage, die Therapie, unter den Autoren keine Einstimmigkeit herrscht. So empfiehlt beispielsweise Umber die Unterbrechung der Schwangerschaft in „solchen selbst nicht acidotischen Fällen so früh wie möglich, in denen bereits vor der Gravidität ein ungünstiger Einfluß der Menses auf den Diabetes nachweisbar war". Im Gegensatze zu diesem Standpunkte Umber's ist H. Neumann der Ansicht, daß der Eintritt des Coma diabeticum „niemals, auch nicht durch eine sehr zeitige und schnelle Operation von dem bedrohten mütterlichen Leben abgewendet werden kann"; deshalb hält er die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft für zwecklos und redet der prinzipiellen diätetischen Therapie das Wort. Unserer Auffassung nach ist aber bei einer Stoffwechselerkrankung wie dem Diabetes, die in so zahl-

reichen graduellen Varianten auftritt, eine Schematisierung nicht möglich. Wie einige Beispiele erläutern mögen, kann der Diabetes während einer Gravidität auch durchaus gutartig verlaufen.

Im ersten Falle, der an der Breslauer Klinik beobachtet wurde und bereits von Fräulein Dr. Grünthal (21) im Jahre 1920 beschrieben worden ist, handelte es sich um eine erblich belastete 32jährige Frau, bei der im Alter von 28 Jahren gelegentlich ihrer zweiten Schwangerschaft Traubenzucker im Harn gefunden wurde. Bei strenger Diät verschwand der Zucker und trat auch nach Beendigung der Gravidität — eine Zeitlang sogar bei frei gewählter Kost — etwa ein Jahr lang nicht mehr auf. In den folgenden Jahren wurde bei Einhaltung einer mäßig strengen Diät (200—300 g Kohlehydrate) meistens kein Zucker im Harn nachgewiesen, hin und wieder geringe Mengen (bis zu 0,2 %).

Zu der Zeit, als Fräulein Grünthal ihre Versuche anstellte, befand sich die Patientin im 4. Monat ihrer dritten Schwangerschaft: „Der morgens entleerte Nüchternharn war zuckerfrei; der gleichzeitig bestimmte Blutzucker hatte den durchaus normalen Wert von 0,110 %. Nach Darreichung von 100 g Glukose stieg er nach 30 Minuten auf 0,241 % an, im Verlauf der nächsten halben Stunde auf 0,264 %. Die nach 30 Minuten entleerte Urinportion enthielt 1,3 g Glukose. Nach Ablauf einer Stunde wurden gar 2,7 g Zucker ausgeschieden..... Bereits nach einer halben Stunde ist der Blutzucker auf die doppelte Höhe seines Ausgangswertes angestiegen..... Bei Berücksichtigung der Familienanamnese lag es allerdings nahe, anzunehmen, daß eine angeborene Insufficienz des Kohlehydratstoffwechsels vorhanden war: außerhalb der Schwangerschaft hat offenbar die Patientin, die nüchtern normale Blutzuckerwerte aufweist, bei Kh-Belastung mit Hyperglykämien reagiert, die aber noch keine Glykosurie auslösten: latenter Diabetes. Dieser trat erst infolge einer durch die Gravidität gesetzten Schädigung in Erscheinung. Bei dem günstigen Verlauf der früheren Glykosurie, d. h. dem fast völligen Verschwinden des Zuckers nach Ablauf der Schwangerschaft, hätte diese Schädigung als renale angesprochen werden können." Die weitere Beobachtung in dieser Schwangerschaft zeigte nun aber, daß es sich um einen echten Diabetes handelte, der allerdings erst durch das Hinzutreten des renalen Faktors in der Gravidität enthüllt wurde: „Die Untersuchung auf alimentäre Glykosurie ergab so hohe Anstiege, daß der Fall ganz aus dem Rahmen der üblichen Schwangerschaftsglykosurien herausfiel (es trat Polyurie mit Ausscheidung von

Zuckermengen bis zu 135 g pro die sowie Acetonurie auf)." Da aber unter strengen diätetischen Vorschriften bald eine erhebliche Besserung eintrat, wurde die Schwangerschaft nicht unterbrochen. Die Schwangerschaft verlief normal, und auch während der Geburt und im Wochenbett wurden keinerlei Komplikationen beobachtet. Nach der Geburt des gesunden Kindes nahm der Diabetes wieder seinen latenten Charakter an. Bei Einhaltung gewisser Diätvorschriften vermochte die Patientin ungestört ihren hausfräulichen und geselligen Verpflichtungen nachzukommen und hat auch sogar Sport treiben können, ohne daß der Diabetes sich bemerkbar machte.

Zwei ähnliche gutartig verlaufende Fälle konnte Herr Geheimrat Minkowski in seiner Privatpraxis verfolgen: Bei der einen Patientin, deren Vater einen leichten Diabetes gehabt hatte, trat während zweier Graviditäten ein echter allerdings ohne Acidose verlaufender Diabetes mit zeitweise beträchtlicher Glykosurie auf, der außerhalb der Schwangerschaften eine so leichte Form anzunehmen pflegte, daß nur nach groben Diätfehlern Spuren von Traubenzucker ausgeschieden wurden (der Blutzuckerspiegel war allerdings auch außerhalb der Schwangerschaft erhöht). In der gleichen Weise machte sich ein leichter Diabetes bei der Tochter dieser Patientin zum ersten Male in der ersten Schwangerschaft bemerkbar, um nach der Geburt des Kindes latent zu werden. In einer zweiten Schwangerschaft wurde der Diabetes wieder manifest. Das Kind wurde ausgetragen, ohne daß es zu einer Komplikation kam.

Beweisen diese drei Fälle zur Genüge. daß ein leichter Diabetes unter dem Einfluß einer Schwangerschaft nicht unbedingt ernstere Formen anzunehmen braucht, und somit kein Anlaß vorliegt, die Schwangerschaft zu unterbrechen, so ist doch leider auch das Gegenteil zu beobachten, wie es der folgende Fall zeigt. Gleichzeitig lehrt uns dieser Fall aber auch, daß wir in dem Augenblick, in dem die offensichtlich ungünstige Wirkung der Gravidität auf den Diabetes zutage tritt, mit der Unterbrechung der Schwangerschaft nicht zögern dürfen:

Die 24jährige Ehefrau M. Z. bietet hinsichtlich ihrer Familienanamnese keine Besonderheiten dar. Mit Ausnahme einer Masernerkrankung ist die Patientin angeblich stets gesund gewesen. Vor zwei Jahren (im Januar 1920) zog sie sich einen luetischen Primäraffekt an der Unterlippe zu. Wassermann'sche Reaktion damals +. Es wurde sofort eine kombinierte Hg- und Salvarsankur eingeleitet und regelrecht durchgeführt. Die in der Folge dauernd ausgeführte serologische Kontrolle ergab stets ein negatives Resultat. Im Januar 1921 heiratete die Patientin. Der Ehemann ist angeblich gesund. Im März 1921 Abort im

2. Monat, im Dezember 1921 Abort im 3. Monat. Seit Mitte Juni 1922 ist die Regel ausgeblieben. Unmittelbar im Anschluß an ein psychisches Trauma stellten sich bei der Patientin Durstgefühl und bald darauf auch Appetitlosigkeit und hochgradige Mattigkeit ein. Die Patientin suchte den Arzt auf, der am 6. November 1922 Zuckerkrankheit (mit der Gärungsprobe 9 % Zucker) mit starker Acetonurie feststellte. Nach einer Mitteilung des Arztes war die Patientin völlig entkräftet, hatte fürchterlichen Durst und war gegen früher kaum zu erkennen. Am 7. XI. 1922 suchte die Patientin die Klinik auf. Untersuchungsbefund: Grazil gebaute mittelgroße Frau in stark reduziertem Ernährungszustand. Wangen auffallend gerötet. Temperatur subfebril. Pulsfrequenz nicht gesteigert, Puls regelmäßig. Körpergewicht 48 kg. Zunge rein, aber trocken. Rachenorgane o. B. Supra- und Infraclaviculargruben tief eingesunken. Brustwarzenhof stark pigmentiert. Über beiden Lungen perkutorisch und auskultatorisch keine Besonderheiten. Herzgrenzen nicht verbreitert, Herztöne über allen Ostien rein. Abdomen durch den vergrößerten Uterus aufgetrieben. Fundus uteri 3 Querfinger oberhalb des Nabels. Kopf und kleine Teile sowie Kindsbewegungen deutlich fühlbar. Sehnenreflexe lebhaft. Hämoglobin 63 % (nach Sahli). Blutdruck 120/70 mm Hg nach Riva-Rocci. Im Harn ein Hauch Eiweiß und 4,3 % Zucker (polarimetrisch). Legal'sche und Gerhardt'sche Probe ++. Spezifisches Gewicht des Harns 1025. Im Blut 0,019 % Aceton und 0,068 % $\beta$-Oxybuttersäure (nach der vom Verfasser angegebenen Methode bestimmt (22—26)). Patientin erhält 40 g Na. bicarbonicum, auf den Tag verteilt. In den ersten 20 Stunden schied die Patientin 2600 ccm Harn mit 134 g Zucker, 4,9 g Aceton und 25 g $\beta$-Oxybuttersäure aus. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ.

Nach einem „Hungertage“ mit einem halben Apfel, 75 g Kognak und 30 g Na. bicarb. wurden nur 15 g Zucker, 0,2 g Aceton und 0,6 g $\beta$-Oxybuttersäure ausgeschieden. Der Blutzucker (nüchtern) betrug 0,380 % (nach der Methode Moeckel-Frank). Am nächsten Tage wurden zur Kost 2 Eier, etwas Gemüse und Hafermehl zugelegt, wobei 15 g Zucker, 5,9 g Aceton und 21,6 g $\beta$-Oxybuttersäure ausgeschieden wurden. Im Blut ließen sich 0,027 % Aceton und 0,058 % $\beta$-Oxybuttersäure nachweisen, Werte, wie sie bei einer mittelschweren Acidose aufzutreten pflegen. Die Patientin fühlte sich sehr matt. Die Exspirationsluft roch nach Aceton.

Da sich am Tage darauf der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte (es wurden 34 g Zucker, 4,1 g Aceton und 22 g $\beta$-Oxybuttersäure ausgeschieden; Vertiefung der Atmung verriet die Comagefahr), wurde die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft beschlossen. Um durch Niederhalten des Blutzuckerspiegels die Gefahr einer puerperalen Infektion herabzusetzen, erhielt die Patientin vom 11. XI. ab bis auf weiteres folgende Kost: 75 g Kognak, 120 g Hafermehl, einen halben Apfel, 250 g Milch, 3 Eier, 30 g Butter und 200 g Gemüse. Bei dieser Kost wurden im Tagesharn (1800 ccm) 14 g Zucker, 3,9 g Aceton und 21,6 g $\beta$ Oxybuttersäure ausgeschieden, während im Blute 0,030 % Aceton und 0,074 % $\beta$-Oxybuttersäure festgestellt wurden.

Am 13. XI. wurde die künstliche Unterbrechung der Schwanger-

schaft in der Frauenklinik durch Metreuryse eingeleitet. In der Nacht vom 13. zum 14. XI. erfolgte die Geburt. Da die Atmung der Patientin, die sich in den letzten Tagen noch weiter vertieft hatte, während der verzögerten und anstrengenden Austreibungsperiode vollkommen den Charakter der Kußmaul'schen Atmung annahm, schritt man zur Perforation des lebenden Kindes.

Am 14. XI. war die Atmung noch vertieft. Die Blutuntersuchung ergab jedoch, daß der Aceton- (0,011 %) und β-Oxybuttersäurewert (0,025 %) schon bedeutend niedriger als in den Tagen vor der Unterbrechung der Schwangerschaft war. Blutzucker: 0,230 %. Patientin erhielt außer den dreimal tägl. peroral gereichten 10 g noch 16 g Na. bicarb. in 5 %iger Lösung intravenös, ohne daß allerdings der geringste Einfluß auf den Aceton- und β-Oxybuttersäurespiegel festgestellt werden konnte. Es wurden an diesem Tage 1600 ccm Harn mit 46 g Zucker, 1,3 g Aceton und 7,3 g β-Oxybuttersäure ausgeschieden. Die Kost blieb nach wie vor unverändert!

Am folgenden Tage war die Atmung schon weniger tief. Patientin schied 1400 ccm Harn mit 41 g Zucker, 0,6 g Aceton und 3,0 g β-Oxybuttersäure aus, während am 16. XI. in 800 ccm Harn nur noch 9,6 g Zucker, dagegen keine Acetonkörper mehr gefunden wurden.

Vom 20. XI. ab wurde zur Kost täglich etwas hinzugelegt. Nur am ersten Tage traten geringe Spuren Zucker (3,6 g) auf.

Am 21. XI. betrug der Blutzuckerspiegel 0,078 %. Von diesem Tage an steigerten wir allmählich den Kohlehydrat- und Kalorienwert der Kost, bis schließlich 2250 Kalorien täglich (80 g E, 91 g F, 258 g Kh) zugeführt wurden. Dabei kam es nie mehr zu einer Zucker- oder Acetonkörperausscheidung! Da die Patientin ständig an Körpergewicht zunahm und sich wohlfühlte, konnte sie bald darauf aus der klinischen Behandlung entlassen werden. Zur Zeit der Entlassung betrug der Blutzuckerwert 0,074 %.

Etwa einen Monat später stellte sich die Patientin wieder in der Klinik vor und gab an, daß sich inzwischen die Regel eingestellt hätte. Das Allgemeinbefinden hätte sich weiter gebessert. Der Harn enthielt weder Zucker noch Acetonkörper.

Das Bemerkenswerte an diesem letzten Falle ist die Tatsache, daß der Diabetes, der unter dem Einfluß der Gravidität eine schwere Form angenommen hatte, sich nach der künstlichen Unterbrechung der Schwangerschaft in kurzer Zeit weitgehend besserte. Man geht wohl nicht fehl, in diesem Falle ein propter hoc anzunehmen, da in der Zeit vor, während und nach der Unterbrechung der Schwangerschaft keine Änderung in der Diät vorgenommen wurde. Mit dem Augenblick der Schwangerschaftsunterbrechung wurden wieder Kohlehydrate im Organismus verbrannt, was zu allererst an den rasch absinkenden Aceton- und β Oxybuttersäurewerten im Blut zu erkennen war, die sich vor der Unterbrechung sehr konstant auf pathologischer Höhe

gehalten hatten. Am dritten Tage nach der Unterbrechung der Gravidität hörte die Ausscheidung von Acetonkörpern, am vierten Tage die des Zuckers auf, ohne in dem normal verlaufenden Wochenbett und auch später wieder aufzutreten. Der Blutzuckerspiegel hatte dabei Werte angenommen, die fast unter der Grenze des Normalen lagen (0,074 %).

Würde man die Patientin in diesem Stadium der Erkrankung untersucht haben, so würde sich der latent weiterbestehende Diabetes bei nicht allzu eingehender Untersuchung wahrscheinlich gänzlich oder doch so lange der Entdeckung entziehen, bis eine Belastungsprobe mit Kohlehydraten *bei gleichzeitiger Kontrolle des Blutzuckers* die Diagnose gesichert hätte.[1])

An der Hand dieser vier Fälle lassen sich bestimmte Anhaltspunkte für die **Therapie** ableiten. Von vornherein ist zu betonen, daß, wie bereits oben erwähnt, eine Schematisierung der Therapie nicht angebracht ist. In leichten Fällen lohnt sich, wie wir sahen, der Versuch, den Diabetes durch diätetische Maßnahmen zu behandeln und die Schwangerschaft weiter bestehen zu lassen. Erkennen wir dagegen, daß die Erkrankung während der Schwangerschaft ernstere Formen annimmt (beträchtliche Acidose), so ist unverzüglich die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft anzuraten. Man tut in diesem Falle aber gut, mit dem Eingriff nicht erst so lange zu zögern, bis die Comagefahr vor der Tür steht. Die Chancen für ein lebensfähiges gesundes Kind sind ohnehin sehr gering. Bei rechtzeitiger Unterbrechung der Schwangerschaft kann man damit rechnen, daß selbst ein Diabetes, der im Verlaufe der Gravidität die schwerste Form angenommen hat, sich in kurzer Zeit erheblich bessert. Seitdem wir aber den Diabetes ätiologisch mit einem Pankreasextrakt (Insulin) zu behandeln vermögen, dürften ganz besonders so schwere präcomatöse Fälle wie der zuletzt erwähnte zum Indikationsbereich dieses Mittels gehören. Leider stand uns zu der Zeit, als dieser Fall beobachtet wurde (November 1922), noch kein Insulin zur Verfügung. Inzwischen haben wir

1) Am 15. V. 1923 konnte eine Nachuntersuchung bei dem zuletzt erwähnten Falle ausgeführt werden, wobei es sich leider herausstellte, daß sich der Diabetes inzwischen wieder mit allen Anzeichen bemerkbar machte. Im Harn fanden sich beträchtliche Zucker- und Acetonkörpermengen (0,107 % Aceton und 0,546 % $\beta$-Oxybuttersäure), bemerkenswert war in diesem Falle eben die durch die künstliche Unterbrechung der Gravidität unzweifelhaft günstige Beeinflussung des Diabetes, die etwa ein halbes Jahr andauerte. Dem dringenden Rate, sich wieder für einige Zeit zur Beobachtung und Behandlung in die Klinik zu begeben, folgte die Patientin nicht.

uns aber in zahlreichen, wenn auch nicht durch eine Schwangerschaft komplizierten Diabetesfällen, von der prompten Wirkung des Insulin überzeugen können. So gelang es beispielsweise, einen Diabetiker, der 90 g Zucker (bei einem Blutzuckerwert von 0,280 %) ausschied und unvorhergesehen infolge eines Unfalls amputiert werden mußte, durch eine Insulininjektion sozusagen auf dem Operationstisch zuckerfrei zu machen.

Nachtrag bei der Korrektur: Nach einer Mitteilung des Hausarztes ist die an letzter Stelle erwähnte Patientin Anfang November 1923, also ein Jahr nach der Unterbrechung der Schwangerschaft, gestorben, vermutlich im Coma.

## Literatur.

1. Offergeld, Arch. f. Gyn. **86**, 160, 1908. — 2. H. Neumann, Zeitschr. f. klin. Med. **69**, 475, 1910. — 3. F. Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1910, **23**, S. 1053. — 4. Umber, Verh. des 32. Kongr. d. deutschen Ges. f. inn. Med. 1920. — 5. Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1920, **28**, S. 761. — 6. Winter, Med. Klinik **35**, 933, 1917. — 7. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, V. Aufl., 200, 1910. — 8. Ders., Diabetes mellitus, Pathologie des Stoffwechsels II, 1, 1907. — 9. Bouchardat, De la Glycosurie ou Diabète sucré, Paris 1875, 176. — 10. Frerichs, Über den Diabetes, Berlin 1884. — 11. Naunyn, Der Diabetes melitus, Wien 1906. — 12. E. Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 129, 1910. — 13. Ders., Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 291, 1911. — 14. Ders., Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 408, 1911. — 15. Ders., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **72**, 387, 1913. — 16. Moeckel u. E. Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 323, 1910. — 17. E. Frank u. Nothmann, Münchener med. Wochenschr. 1920, 1433. — 18. E. Frank, Klin. Wochenschr. 1922, **42**, 2084. — 19. Ders., Die Therapie des prakt. Arztes, Berlin 1920, III. Bd., 2. Teil, S. 1478. — 20. Heinz Küstner, Klin. Wochenschr. 1922, **7**, 312. — 21. Paula Grünthal, Inaug.-Diss. Breslau 1920. — 22. Lublin, Klin. Wochenschr. 1922, **18**, 494. — 23. Ders., Ebenda 1922, **35**, 1748. — 24. Ders., Ebenda 1922, **31**, 1559. — 25. Ders., Ebenda 1922, **46**, 2285. — 26. Ders., Biochem. Zeitschr. **133**, 626, 1922. — 27. Danckworth, Inaug.-Diss. Halle 1898. — 28. Schade, Inaug.-Diss. Marburg 1906. — 29. Offergeld, Münchener med. Wochenschr. 1909, 831. — 30. Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1909, **28**. — 31. Schottelius, Münchener med Wochenschr. 1908, **18**, 957. — 32. Hofmeier, Deutsche med. Wochenschr. 1906, **17**, 674. — 33. Schall u. Heisler, Nahrungsmitteltabelle, Leipzig 1921. — 34. Porges u. Nowak, Berliner klin. Wochenschr. 1911, **39**, S. 1757. — 35. Hasselbalch u. Gammeltoft, Biochem. Zeitschr. **18**, 206, 1914. — 36. Brinitzer, Inaug.-Diss. Breslau 1921. — 37. Roubitschek, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5. — 38. J. Baer, Handbuch Mohr-Staehelin, IV, 623. — 39. Lublin, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 45.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.

# Über die Wirkung einer überreichlichen Fetternährung auf den tierischen Stoffwechsel.

Von

**E. Grafe**

nach Untersuchungen mit

cand. med. **A. Weißmann.**

In früheren Untersuchungen bei hochgradiger isolierter Kohlenhydratüberernährung hatten sich sehr merkwürdige Einflüsse sowohl auf das Körpergewicht wie auf den Gesamtstoffwechsel gezeigt.[1]) Selbst da, wo die Überernährung ein Mehrfaches der Norm betrug, resultierte selbst beim Schwein manchmal erhebliche Gewichtsabnahme, selbst dann, wenn man die Eiweißverluste mit dem zugehörigen Wasser in Rechnung stellte. Dieses Fehlen einer Gewichtszunahme, die unter den gleichen Verhältnissen bei kleinen Eiweißzusätzen sofort einsetzte, war hauptsächlich durch starke kompensatorische Wasserabgaben des Organismus bedingt. Dazu kam allerdings in vielen Fällen eine außerordentlich starke Steigerung des Gesamtstoffwechsels bis maximal 60 % in 24 Stunden.

Es war nun von großem Interesse, festzustellen, ob dieses merkwürdige Verhalten des Stoffwechsels sowohl hinsichtlich des Wasserhaushaltes, wie der Einwirkung auf die Intensität der Verbrennungen nur eine Eigentümlichkeit der Überernährung mit Kohlenhydraten ist, oder ob generell das Gleiche überall dort stattfindet, wo es trotz überreichlicher N-freier Ernährung zu Eiweißeinbußen kommt. Der nächstliegende Gedanke war doch der, daß dieses Verhalten dadurch bedingt ist, daß bei Abnahme des

1) E. Grafe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 113, 1, 1913.

Protoplasmazustandes die Anlage der Reservestoffe sich in anderer Weise vollziehen könnte als bei gleichbleibendem bzw. zunehmendem Protoplasmabestande. Aus diesen Gründen war es wünschenswert, die Versuche auch auf eine Überernährung mit Fetten auszudehnen.

Die Untersuchungen, die zusammen mit Herrn cand. med. Weißmann im Winter 1913/14 angestellt wurden, können aus äußeren Gründen heute erst mitgeteilt werden. Die Literatur über länger dauernde Überernährung mit Fett ist äußerst spärlich. Voit und Bischoff[1]) gaben einem 40 kg schweren Hunde an zwei Tagen Fettmengen, die um 40% den Bedarf überstiegen. Der Hund verlor dabei 100 g an Gewicht. Nach der Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs berechnet, müßte er eigentlich 410 g an Gewicht eingebüßt haben. Die Differenz zwischen dem zu erwartenden und dem tatsächlich erfolgten Gewichtsverlust wird auf eine Ablagerung von Fett mit Wasser bezogen. Erwähnt sei noch ein Versuch von Rubner,[2]) der einen 9 kg schweren Hund 5 Tage mit Fett ernährte, aber nur sehr geringe Überschüsse gab. Das Ergebnis war, daß der Körpergewichtsabfall etwas gehemmt wurde, ohne erkennbaren Einfluß auf die Wärmeproduktion. Der Mechanismus der Wirkung wurde nicht weiter besprochen.

Diese beiden Versuche, die sich nur auf zwei Tage oder nur sehr geringe Überschüsse erstreckten, sind nicht geeignet, das in Frage stehende Problem zu lösen. Wir haben daher an vier Hunden neue Untersuchungen mit möglichst starker Fettüberernährung angestellt.

Die Tiere wurden dabei in Hans Meyerschen Stoffwechselkäfigen bei annähernd der gleichen Umgebungstemperatur wie im Respirationsapparate gehalten. Die Tiere bekamen täglich 300—400 ccm Wasser. Das, was nicht getrunken war, wurde morgens zurückgemessen. Morgens wurden die Tiere sorgfältig gewogen, Kot und Urin quantitativ gesammelt und mit den Spülwassern von Blase und Kasten auf den Stickstoffgehalt hin analysiert. Der Stuhl wurde durch Karmin periodenweise abgegrenzt, auf dem Wasserbad unter Zusatz kleiner Mengen Schwefelsäure getrocknet und dann in der Kaffeemühle pulverisiert. In einem Bruchteil der Mischung wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Respirationsversuche von meist 24 std. Dauer wurden in

1) Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig-Heidelberg 1860.

2) Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, S. 250, 1902 (vgl. auch Zeitschr. f. Biol. 30, 124.

dem nach Jaquet's Prinzip konstruierten Respirationsapparate vorgenommen. [1])

Jeder Versuch zerfiel in 3 Abschnitte, eine Vorperiode, in der die Tiere hungerten, um die Stickstoffausscheidung möglichst gleichmäßig zu gestalten, 2. die Hauptperiode, in der Fett in möglichst großen Mengen in Gestalt von Schweine- und Nierenspeck oder Butter dargereicht wurde, und eine Schlußperiode, die in der Anlage der ersten Hungerperiode entsprach. Das dargereichte Fett wurde hinsichtlich des Gesamtgewichtes, des Stickstoff-, Kalorien- und Wassergehaltes genau analysiert.

Eine isolierte Fettüberernährung bei Tieren läßt sich bei Hunden sehr schwer durchführen, wie schon Rubner [2]) erwähnt hat. So gelang es von 8 Versuchen nur viermal, den Tieren längere Zeit hindurch die genügenden Mengen Fett zuzuführen. Wenn es auch möglich war, schließlich durch Zwangsfütterung die nötigen Mengen Fett einzuverleiben, so mußte doch mancher Versuch wegen starken Durchfalls und Erbrechens abgebrochen werden. Kam es in einem Versuch nur ganz vereinzelt einmal zum Erbrechen, so wurde das Erbrochene genau analysiert und von der Einfuhr abgezogen. Wir verfügen somit über folgende 4 Versuche: 1. einen 37tägigen Versuch an Hund Lotte, 2. einen 25tägigen Versuch an Hund Otto, 3. eine 21tägige Reihe an Hund Nr. 5 und 4. eine 26tägige an Hund Nr. 6.

Die Hauptergebnisse der Versuche sind in den beiden Generaltabellen 1 und 2 niedergelegt. Als Beispiel für die Durchführung des einzelnen Versuches gebe ich die Tabelle 3 mit dem Versuch an Hund Nr. 5. Aus Platzmangel muß ich auf die detaillierte Wiedergabe der übrigen Versuche verzichten.

Hund 5 stand 21 Tage im Versuch. Während der ersten 8 Hungertage verlor er 1370 g an Gewicht, die Wasserausfuhr überwog die Wassereinfuhr um 80 g pro die, obwohl die perspiratio insensibilis nicht mit in Rechnung gestellt ist. Der Gesamt-N-Verlust in der Vorperiode war 20,45 g oder 2,273 g pro Tag. In der anschließenden 10tägigen Fütterungsperiode erhielt das Tier täglich 80 g Fett. Sein Gewicht unterlag geringen Schwankungen, so daß zum Schluß nur eine

1) Grafe in Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Lief. 102, S. 309, 1923. Dort auch Beschreibung der Technik und Berechnungsweise.

2) l. c.

Generaltabelle 1 (Verhalten der Wärmeproduktion).

| Versuch Nr. | Versuchsprotokoll | Datum 1913/14 | Gewicht der Tiere | Temperatur der Tiere ° C | Ernährung | Dauer der Versuche Std. | Temperatur der Respirationskammer | Reduziertes Luftvolumen l | l $CO_2$ im Versuch | l $O_2$ im Versuch | R.Q. | N Gehalt pro 24 Std. g | Netto Kalorienproduktion pro die Cal | Netto Kalorien pro Körperkilo Cal | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Diselotte | H. 300 | 12.—13. XII. 1913 | Anf. 4930, Ende 4800 | Anf. 37,8°, Ende 37,8° | Hunger 300 g Wasser | 17 1/3 | Anf. 18°, Ende 18° | 5 504 | 35,78 | 45 | 0,7950 | 0,833* | 296 | 61 | * Durchschnittszahl für die 3 letzten Tage der Hungerperiode |
| 4 Otto | H. 306 | 22—23. II. 1914 | Anf. 8560, Ende 8370 | Anf. 38,8°, Ende 38,9° | 140 g Fett | 18 2/3 | Anf. 20.1°, Ende 20,1° | 12 005 | 64,80 | 91 | 0,7122 | 1,806* | 555 | 65 | * Durchschnittszahl für sämtliche Tage der Nahrungsperiode |
| 4 Otto | H. 312 | 8.–9. III 1914 | Anf. 8500, Ende 8000 | Anf. 37,9°, Ende 39,7° | Hunger 100 g Wasser | 21 | Anf. 20.4°. Ende 20,2° | 13 917 | 60,57 | 89 | 0,7092 | 2,202 | 480 | 58 | |
| 5 | H. 311 | 7.—8. III. 1914 | Anf. 4620, Ende 4400 | Anf. 38,7°, Ende 38,7° | Hunger 260 g Wasser | 12 | Anf. 18,8°, Ende 19° | 4 766 | 47,66 | 65,3 | 0,7288 | 2,185* | 306 | 68 | * Durchschnittszahl vom 5.—8. III. |
| 5 | H. 319 | 14—15. III. 1914 | Anf. 4450. Ende 4350 | Anf. 38,8°, Ende 38,8° | 40 g Fett | 11 | Anf. 20,0°. Ende 20,1° | 2 203 | 14,54 | 20,4 | 0,7127 | 1,231* | 209 | 48 | * Durchschnittszahl vom 13.—16. III. |
| 5 | H. 320 | 20.—21. III. 1914 | Anf. 4090, Ende 3930 | Anf. 38,8°, Ende 38,3° | Hunger 300 g Wasser | 25 1/3 | Anf. 22,5° Ende 22,4° | 4 967 | 28,96 | 42,29 | 0,6847 | 1,334* | 188 | 47 | * Durchschnittszahl für die Hungerperiode |
| 6 | H. 309 | 5.—6. III. 1914 | Anf. 4620, Ende 4350 | Anf. 38,5°, Ende 38,3° | Hunger 330 g Wasser | 16 1/2 | Anf. 19,6°. Ende 19,8° | 3 291 | 44,22 | 61,9 | 0,7144 | 2,055* | 415 | 93 | * Durchschnittszahl vom 3.—6. III. |
| 6 | H. 318 | 14.—15. III. 1914 | Anf. 4220, Ende 4250 | Anf. 39,2°, Ende 38,6° | 80 g Fett | 11 | Anf. 20,3°. Ende 20,0° | 2,222 | 30,31 | 43,32 | 0,6998 | 1,464* | 440 | 105 | * Durchschnittszahl vom 14.—17. III. |
| 6 | H. 321 | 24.—25. III. 1914 | Anf. 3940, Ende 3905 | Anf. 37,1°, Ende 38,2° | Hunger 250 g Wasser | 25 | Anf. 19,0°, Ende 19,5° | 4 933 | 52,99 | 75,2 | 0,7047 | 1,016* | 343 | 87 | * Durchschnittszahl für die Hungerperiode |

Gewichtsabnahme von 80 g resultierte. Es ist das der Versuch, der die geringste Gewichtsabnahme aufzuweisen hat. Während der Hauptperiode war der Stickstoffverlust 11,719 g, bzw. 1,172 g pro Tag, betrug also fast nur die Hälfte der Hungerwerte, ein Beweis für die schon bekannte Tatsache, daß unter gewissen Umständen auch Fett den Eiweißumsatz einzuschränken vermag. Sobald die Fettzulagen aufhörten, fand dann wieder ein Anstieg der Stickstoffausscheidung statt mit prozentual zunehmenden Zahlen von 0,9 auf 1,6 g pro die. Die Generaltabelle 1 enthält die Angaben über die Respirationsversuche, die während der einzelnen Versuchsperioden angestellt wurden, um die Höhe der Wärmeproduktion, bzw. die spezifisch-dynamische Wirkung des Fettes in der Hauptperiode kennen zu lernen. Die einzelnen Stäbe, in denen die zur Beurteilung der Resultate wichtigen Angaben enthalten sind, bedürfen keiner besonderen Erläuterung. Die wichtigsten Resultate enthalten die beiden vorletzten Stäbe, in denen die Netto-Kalorien-Produktion pro Tag und pro Körperkilogramm wiedergegeben ist. Für jeden Versuch finden sich im allgemeinen 3 Zahlen entsprechend der Dreiteilung der einzelnen Versuche. In der ersten Versuchsreihe ist leider nur das Verhalten der Wärmeproduktion im Hunger wiedergegeben, so daß hier Vergleiche der einzelnen Perioden untereinander nicht möglich sind. Der Versuch 4 an Hund Otto zeigte, daß während der Fettfütterungsperiode die Wärmeproduktion deutlich höher lag, als in dem anschließenden Hungerstadium, 555 Kalorien pro Tag bzw. 65 Kalorien pro kg gegenüber 480 Kalorien bzw. 58 pro kg. Das gleiche Verhalten weist auch der Versuch 6 auf, wo die Wärmeproduktion während der Fettfütterung um etwa 12 % höher lag als im Durchschnitt der beiden angrenzenden Hungerperioden. Dagegen ist im Versuch 5 kein deutlicher Unterschied zu finden zwischen Hunger- und Fütterungsperiode, was aber wohl damit zusammenhängt, daß in diesem Respirationsversuch das Tier nur 40 g Fett zu sich nahm, so daß von einer ausgesprochenen Überernährung nicht gesprochen werden kann.

Im ganzen läßt sich feststellen, daß zwar die dynamische Wirkung des Fettes etwas stärker ausfällt wie gewöhnlich, daß aber ein stufenweises Ansteigen der Wärmeproduktion wie bei Kohlenhydraten nicht stattfand. Dabei ist allerdings immer zu bedenken, daß die Überschüsse an Kohlenhydraten in den früheren Versuchen weit größer waren wie jetzt bei Fett.

## Generaltabelle 2 (Beurteilung der Wasserbilanz).

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Versuch Nr. | Datum | Versuchsperiode | Dauer der Versuchsperiode | Gewicht zu Anfang und Ende der Periode | N-Verlust pro die (im Durchschnitt im Harn und Kot) | Wassereinfuhr pro die (im Durchschnitt) | Wasserausfuhr pro die (im Harn und Kot) | Wasserbilanz pro Periode (ohne Rücksicht auf die P. insensibilis) | Netto-Kalorienumsatz an Nichteiweiß pro die | Netto-Kalorieneinfuhr in Form von Fett pro die | Zu erwartender Gewichtsansatz pro Periode | Tatsächliche Gewichtsänderung | Kompensatorisches Plus an Wasserverlust | Bemerkungen |
| | | | Tage | g | g | ccm | ccm | ccm | Cal | Cal | g | g | g | |
| | 5.—18. XI. 1913 | I. Hungerperiode | 13 | 6 750<br>5 300 | — | 72 | — | — | 275 | | | — 1 450 | | |
| 1 | 19. XI. bis 5. XII. 1913 | Hauptperiode | 16 | 5 300<br>5 430 | 1,072 | 195 | 207 | — 192 | — | 822 | + 407 | + 130 | K — 277 | |
| | 8.—13. XII. 1913 | II. Hungerperiode | 5 | 5 430<br>4 800 | 0,890 | 354 | 344 | + 50 | — | | | — 630 | | |
| | 11.—18. II. 1914 | I. Hungerperiode | 7 | 10 350<br>8 600 | 2,104 | 230 | 290 | — 420 | — | | | — 1 750 | | |
| 4 | 18. II.—3. III. 1914 | Hauptperiode | 14 | 8 600<br>8 670 | 1,806 | 475 | 360 | + 1600 | 540 | 1 125 | + 134 | + 70 | K — 64 | |
| | 4.—8. III. 1914 | II. Hungerperiode | 3 | 8 670<br>8 500 | 2,202 | — | — | — | 425 | | | — 170 | | |
| | 27. II.—8. III. 1914 | I. Hungerperiode | 8 | 5 770<br>4 400 | 2,272 | 130 | 140 | — 80 | 251 | | | — 1 370 | | |
| 5 | 8.—18. III. 1914 | Hauptperiode | 10 | 4 400<br>4 320 | 1,172 | 201 | 217 | — 160 | 176 | 682 | + 185 | — 80 | K — 265 | |
| | 18.—21. III. 1914 | II. Hungerperiode | 3 | 4 320<br>3 930 | 1,334 | 240 | 270 | — 90 | 154 | | | — 390 | | |
| | 27. II.—6. III. 1914 | I. Hungerperiode | 7 | 5 540<br>4 350 | 2,264 | 190 | 215 | — 175 | 364 | | | — 1 190 | | |
| 6 | 6.—22. III. 1914 | Hauptperiode | 16 | 4 350<br>4 060 | 1,388 | 162 | 189 | — 432 | 403 | 676 | — 213 | — 290 | K — 63 | |
| | 22.—25. III. 1914 | II. Hungerperiode | 3 | 4 060<br>3 905 | 1,016 | 90 | 90 | — 0 | 317 | | | — 155 | | |

Tabelle Nr. 3. Versuchsreihe bei Hund Nr. 5

| Versuchstag | Datum 1914 | Versuchsperiode | Gewicht des Tieres g | Nahrung | Brutto-Kaloriengehalt der Nahrung Cal | N-Gehalt der Nahrung g | Wassergehalt der Nahrung+Trinkwasser ccm | Urinmenge in 24 Std. ccm | N-Gehalt im Urin g | Kotentleerung | Kotmenge pro Periode g | N-Gehalt im Kot pro die im Durchschnitt g | N-Bilanz pro die g | N-Bilanz pro Periode | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 27. II. | | 5770 | 0 | 0 | 0 | 50 | 120 | 2,102 | | | | — 2,198 | | |
| 2 | 28. „ | | 5520 | „ | „ | „ | 50 | 180 | 2,876 | | 20 g | 0,096 | — 2,972 | | Karmin |
| 3 | 1. III. | I. | 5300 | „ | „ | „ | 210 | 100 | 1,966 | | Kot | „ | — 2,062 | Gesamt-N-Verlust im | |
| 4 | 2. „ | Hunger- | 5170 | „ | „ | „ | 160 | 80 | 0,833 | | feucht, | „ | — 0,929 | Hunger = | |
| 5 | 3. „ | periode | 5050 | „ | „ | „ | 75 | 90 | 3,137 | | luft- | „ | — 3,233 | 20,446 g N | |
| 6 | 4. „ | | 4900 | „ | „ | „ | 80 | 175 | 2,109 | | trok- | „ | — 2,205 | od. 2,272 g | |
| 7 | 5. „ | | 4780 | „ | „ | „ | 70 | 100 | 2,657 | Kotentl. | ken 10 g | „ | — 2,747 | pro die im | |
| 8 | 6. „ | | 4630 | „ | „ | „ | 330 | 300 | 1,914 | | mit | „ | — 2,010 | Durch- | |
| 9 | 7. „ | | 4620 | „ | „ | „ | 40 | 200 | 1,990 | | 0,868 g N | „ | — 2,086 | schnitt | Karmin Respirationsvers. |
| 10 | 8. „ | | 4400 | 60 g Speck | 531 Cal | 0,098 | 100 | 70 | 1,046 | | 25 g | 0,064 | — 1,012 | Bei einer | |
| 11 | 9. „ | | 4350 | 70 g „ | 621 „ | 0 117 | 200 | 180 | 1,200 | | Kot | „ | — 1,147 | N-Einfuhr | |
| 12 | 10. „ | | 4250 | 80 g „ | 709 „ | 0,131 | 150 | 180 | 1,457 | | feucht, | „ | — 1,390 | v. 1,283 g | |
| 13 | 11. „ | Haupt- | 4270 | „ „ | „ „ | „ | 120 | 140 | 1,475 | Kotentl. | luft- | „ | — 1,408 | Gesamt-N- | |
| 14 | 12. „ | oder | 4250 | „ „ | „ „ | „ | 110 | 190 | 1,128 | | trok- | „ | — 1,061 | Verlust = | |
| 15 | 13. „ | Ernäh- | 4300 | „ „ | „ „ | „ | 200 | 120 | 0,967 | | ken | „ | — 0,900 | 11,719 g | Respirationsvers. |
| 16 | 14. „ | rungs- | 4420 | „ „ | „ „ | „ | 200 | 380 | 1,478 | | 12 g | „ | — 1,411 | pro Peri- | |
| 17 | 15. „ | perio- | 4350 | „ „ | „ „ | „ | 300 | 300 | 1,250 | | mit | „ | — 1,183 | ode oder | |
| 18 | 16. „ | de | 4340 | „ „ | „ „ | 0,141 | 300 | 300 | 1,336 | | 0,641 g | „ | — 1,259 | 1,172 g pro | |
| 19 | 17. „ | | 4300 | „ „ | „ „ | „ | 320 | 300 | 1,024 | Kotentl. | N und 82 Cal | „ | — 0,947 | die im Durchsch. | Karmin |
| 20 | 18. „ | II. | 4320 | 0 | 0 | 0 | 200 | 200 | 0,898 | | | | — 0,898 | Gesamt-N- | |
| 21 | 19. „ | Hun- | 4220 | „ | „ | „ | 200 | 180 | 1,489 | | | | — 1,489 | Verlust pro | |
| 22 | 20. „ | ger- | 4090 | „ | „ | „ | 300 | 440 | 1,616 | | | | — 1,616 | Periode = 4,003 g oder 1,334 g pr. die i. Durchsch. | Respirationsvers. |
| 23 | 21. „ | per. | 3930 | „ | „ | „ | | | | | | | | | |

In der Generaltabelle 2 sind die zur Beurteilung der Gewichtsverhältnisse nötigen Daten verzeichnet, insbesondere um festzustellen, wie das zu erwartende Gewicht sich gegenüber dem tatsächlich beobachteten verhält. Für die Berechnung sind maßgebend die Menge des Eiweißverlustes, die Wasserbilanz, der Kalorienbedarf sowie die Kalorienzufuhr. Die Wassereinfuhr wurde, wie schon oben erwähnt, täglich genau bestimmt. Die Möglichkeit, daß etwas Wasser durch Anstoßen an die Wasserbehälter verloren ging, kann nicht vollständig bestritten werden, da die Tiere nicht Tag und Nacht dauernd unter Aufsicht gehalten wurden. Bei Berechnung der approximativen Wasserbilanz wurde die perspiratio insensibilis, deren Größe nicht bestimmt wurde und nur sehr ungenau geschätzt werden kann, außer acht gelassen. Beim ersten Versuch betrug die Wasserbilanz während der Fütterungsperiode — 192 ccm, nach der großen Fettmenge, die gegeben wurde, wäre unter Berechnung der Eiweißverluste ein Gewichtsansatz von 407 g in der Periode zu erwarten gewesen. Tatsächlich aber stieg das Gewicht nur um 130 g, so daß ein kompensatorischer Wasserverlust von 277 g eingetreten ist. Soviel hat also das Tier vom Wasserstande seines Körpers verloren. Die Resultate der gleichen Berechnungsart für die anderen Versuche führen übereinstimmend zu demselben Ergebnis, daß stets Wassereinbußen des Organismus während der Überernährungsperiode eingetreten sind, so daß die Gewichtsabnahmen viel stärker ausgefallen sind, als sie nach Berechnung der Gewebseinschmelzung auf Grund des genau bekannten Kalorienbedarfs des Körpers und des Kaloriengehaltes der Nahrung zu erwarten war. Zur Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache ist zu bedenken, daß in der Vorperiode vor der Überernährung mit Fett stets eine mehrtätige Hungerperiode bestanden hat. Im Hunger aber pflegt, wie sich in jedem einzelnen Versuch auf Grund der Kalorienproduktion, der Kot- und Stickstoffausscheidung leicht berechnen läßt, das Körpergewicht in der Regel nicht so stark zu sinken, wie es rechnerisch anzunehmen war. Die Hauptursache hierfür ist eine Wasserretention im Hunger, und die nächstliegende Erklärung für das Gewichtsverhalten während der Hauptperiode ist darin zu suchen, daß das angesetzte Fett nicht nur ohne Wasser angesetzt ist, sondern daß darüber hinaus noch ein mehr oder weniger großer Teil des während der Hungerperiode retinierten Wassers wieder zur Ausscheidung gelangt ist, im Versuche 5 vielleicht sogar noch mehr.

Es liegen also die Verhältnisse bei der Überernährung mit Fett prinzipiell genau so, wie es seinerzeit für die Überernährung mit Kohlehydrate gezeigt worden war, nur sind die Ausschläge sowohl hinsichtlich der dynamischen Wirkung wie hinsichtlich der Wasserbilanz lange nicht so ausgesprochen wie dort. Insbesondere dürfte der Anteil, den die Steigerung der Verbrennungen an der Differenz zwischen erwartetem und gefundenem Gewicht der Fettüberernährung haben, viel geringer ausfallen, als bei der Überernährung mit Kohlehydraten.

# Zur Frage der Thrombarteriolitis pulmonum.

Von

Prof. **G. Lang,**

Direktor der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Petersburger med. Instituts.

Es ist eine zeitgemäße Aufgabe, die pathologischen Veränderungen der kleinen Blutgefäße überhaupt und der verschiedenen Organe im speziellen genauer zu erforschen. Das Beispiel der Pathologie der Nierenarteriolen genügt, um die Bedeutung solcher auf dieses oder jenes Organsystem mehr oder weniger beschränkter Veränderungen richtig einzuschätzen. Und je größer und selbständiger die Rolle der kleinen Blutgefäße eines Organs ist, um so interessanter und wichtiger muß auch die Pathologie derselben sein. Es ist daher eigentlich merkwürdig, daß wir bis zur letzten Zeit von den Lungenblutgefäßen keinerlei Veränderungen kannten, außer der Arteriosklerose. Nun wissen wir bereits, daß bei genauerer Nachforschung sich aus der großen Gruppe arteriosklerotischer Veränderungen nicht selten ganz spezielle, vorwiegend entzündliche Formen der Arterienveränderungen aussondern lassen — man denke nur an die syphilitische Arteriitis. Es scheint mir daher von allgemeinem Interesse über einen Fall von einer anscheinend isolierten Erkrankung der Lungenarteriolen zu berichten, welchen ich klinisch und pathologisch-anatomisch zu beobachten Gelegenheit hatte und der im höchsten Grade an die von H. Eppinger im Jahre 1920 beschriebenen 3 Fälle erinnert.

Diese Krankheitsform beansprucht dabei nicht nur das Interesse des Pathologen, sondern auch dasjenige des Klinikers, da es, wie auch unser Fall beweist, möglich geworden ist eine die gesamte Lungengefäßbahn einengende Erkrankung der Lungenarterien auf Grund des klinischen Bildes zu diagnostizieren.

In unserem Falle handelte es sich um eine Frau von 45 Jahren, welche vor 18 Jahren eine akute rheumatische Polyarthritis, vor 5 Jahren eine „Nierenentzündung“ und vor 2 Jahren Fleckfieber durchgemacht hatte. Sie hatte 8 Kinder gehabt, von denen 7 an „Kinderkrankheiten“

gestorben waren. Die Menses haben vor 2 Jahren sistiert, erblich keine Belastung, der Mann ist gesund; Erscheinungen von Kreislaufsinsufficienz und zwar Dyspnoe und Anasarka traten zuerst vor 2 Jahren nach dem Fleckfieber auf, verschwanden in einigen Wochen aber fast ganz, um ca. 1 Monat vor der Aufnahme in die Klinik (und 2 Monate vor dem Tode) wieder aufzutreten und sich allmählich so zu steigern, daß die Kranke mit allen Erscheinungen hochgradiger Herzinsufficienz in die Klinik eingeliefert wurde. Außer Anasarka, Ascites und Atemnot war eine hochgradige, die übrigen Symptome an Stärke übertreffende Cyanose und ein Gedunsensein des Gesichts zu konstatieren. Die Kranke war ziemlich kräftig gebaut, mit genügend entwickelter Muskulatur und Fettpolster. Die Herzdämpfung war in ihrem Querdurchmesser bedeutend vergrößert, und zwar vorwiegend nach rechts (ca. 7 cm, nach links ca. 9 cm); eine dem erweiterten linken Vorhof resp. Pulmonalisbogen entsprechende Dämpfung war nicht vorhanden, ebenfalls war kein Herzstoß weder des linken noch des rechten Ventrikels zu palpieren. Auskultatorisch ein schwaches systolisches Geräusch an der Herzspitze im Liegen, eine Spaltung des 2. Tones über der Herzbasis, keine Verstärkung des 1. Tones an der Herzspitze. Der Puls war regelmäßig, gleichmäßig, von ungenügender Füllung, seine Frequenz schwankte zwischen 80 und 100, der arterielle Blutdruck schwankte — der maximale zwischen 80 und 130, der minimale zwischen 42 und 75. Von seiten der Aorta und der peripheren Gefäße konnten keine Zeichen von Arteriosklerose festgestellt werden.

Die Atemexkursionen des Brustkorbs waren genügend groß. Die unteren Lungengrenzen standen eine Rippe tiefer als normal, waren aber gut beweglich. Der Lungenschall überall ein wenig mit tympanitischem Beiklang. Die Atemgeräusche wurden von trockenen Rasselgeräuschen übertönt. Hinten unten beiderseits waren beständig spärliche feuchte mittelblasige und feinblasige Rasselgeräusche vorhanden. Die Leber war stark vergrößert, verhältnismäßig weich, druckempfindlich. Der Harn enthielt $^1/_4$ $^0/_{00}$ Eiweiß, sein spez. Gewicht war 1025—1030, die Gesamtmenge verringert, im Sediment eine geringe Menge gekörnter und hyaliner Zylinder und einzelne Erythrocyten. Die Blutuntersuchung ergab 6 Millionen roter Blutkörperchen, 106 $^0/_0$ Hämoglobin, die Körpertemperatur war normal.

Während des Aufenthaltes der Kranken in der Klinik verschlimmerte sich ihr Zustand allmählich und einen Monat nach ihrer Aufnahme starb sie bei voll entwickeltem Bilde hochgradiger Herzinsufficienz.

Es ist sehr schwer, im gegebenen Falle die Dauer der Krankheit anzugeben, speziell festzustellen, ob die Herzinsufficienzerscheinungen — 2 Jahre vor dem Tode nach dem Fleckfieber — diesem oder der damals schon beginnenden tödlichen Krankheit zugeschrieben werden müssen.

Das Krankheitsbild ließ darauf schließen, daß es sich um eine Kreislaufsinsufficienz handelt, wo das Hindernis für den Blutstrom irgendwo zwischen rechtem und linkem Ventrikel gesucht werden

muß. Man konnte eine Mitralstenose, ein Lungenemphysem, einen angeborenen Herzfehler (Septumdefekt), vielleicht eine Herzbeutelverwachsung annehmen oder die Diagnose stellen, welche meist bei Herzinsufficienz mit nicht zu bestimmender Ursache gestellt wird — die Diagnose „Myokarditis".

Da 1. keinerlei bestimmte Symptome einer dieser Krankheitsformen festzustellen waren, 2. die ausgesprochene Cyanose speziell für eine Behinderung im Lungenkreislauf sprach und 3. die starke Vergrößerung des rechten Herzens gleichfalls für ein Hindernis zwischen dem rechten und linken Ventrikel sprach, so hielt ich mich für berechtigt eine Erkrankung der Pulmonalarterie anzunehmen und stellte die Diagnose Pulmonalarteriosklerose.

Die Sektion (Prof. F. Tschistowitsch) ergab makroskopisch: Eine hochgradige Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels, die Lungenarterie ohne Veränderungen, aber bedeutend erweitert, stark ausgesprochene Stauungserscheinungen in den Organen des großen Kreislaufes, Atherosklerose der Bauchaorta mäßigen Grades, chronische Bronchitis, die Lungen verhältnismäßig blutarm, geringgradiges Emphysem der Lungen.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergab folgendes: Veränderungen an zahlreichen Arteriolen von solchen mit einem Durchmesser von 1 mm angefangen und bis zu den präkapillaren, Verdickung und Hyalinisierung (Nekrose) aller 3 Wandschichten, vorwiegend der mittleren. Die elastischen Lamellen teilweise zersplittert, kleinzellige („lymphocytäre") Infiltration, vorwiegend in der Adventitia. Thromben, teilweise wandständige, teilweise das ganze Gefäßlumen ausfüllend, teilweise frisch, teilweise organisiert und mit neugebildeten Kapillaren versehen. Das Verhältnis der drei Hauptveränderungen der Arteriolen war derart, daß die Nekrotisierung der Wand als primärer Vorgang anzunehmen ist: stellenweise Hyalinisierung an einer beschränkten Stelle des Querschnitts einer Arteriole ohne andere Erscheinungen, stellenweise dem hyalinisierten Teil des Gefäßumfanges entsprechend beginnende Thrombenbildung und kleinzellige Infiltration der Adventitia. An anderen Stellen kleinzellige Infiltration der ganzen Gefäßwand ohne daß Thrombenbildung zu erkennen ist.

Fettsubstanzen konnten in der veränderten Arteriolenwand bei Sudanfärbung nicht festgestellt werden.

Es handelte sich folglich um eine entzündliche Arteriolenerkrankung mit Neigung zu Thrombenbildung — um eine Thrombarteriolitis.[1])

1) In diesem Sinne deutete auch Prof. F. Tschistowitsch den mikroskopischen Befund, als er die Präparate in der pathologischen Gesellschaft in Petersburg demonstrierte. Herr Geheimrat Borst hatte die Güte die Präperate zu begutachten und äußerte sich in demselben Sinne.

Die Folgen einer derartigen Erkrankung der Lungenarteriolen kann man sich leicht vorstellen: die Lungenarterienstrombahn wird allmählich verengert, der Blutdruck in der Pulmonalarterie steigt und erweitert sie allmählich, der rechte Ventrikel hypertrophiert, kann aber bei weiterer Verengerung der Lungenstrombahn das Hindernis nicht mehr überwinden, er dilatiert, es treten Stauungserscheinungen im großen Kreislauf ein usw. Der Krankheitsverlauf und die teilweise ganz frischen Veränderungen der Lungenarteriolen in unserem Falle lassen einen subakuten Verlauf desselben annehmen.

Über die Ätiologie und Genese dieser entzündlichen Veränderungen der Lungenarteriolen kann vorläufig nichts gesagt werden. Leider sind die Gefäße der anderen Organe mikroskopisch nicht untersucht worden, doch läßt weder im klinischen Bilde noch in den Ergebnissen der Sektion etwas darauf schließen, daß entsprechende Veränderungen auch in den anderen Organen vorhanden waren. Der Gedanke, daß es sich um eine weitere Entwicklung der für das Fleckfieber charakteristischen Thrombovaskulitis speziell in den Lungen handelt, liegt nahe. Doch zweifle ich daran, daß es tatsächlich so ist. Denn, erstens, ist von einer vorwiegenden Beteiligung der Lungenarteriolen an der Fleckfieber-Thrombovaskulitis nichts bekannt, andererseits ist in den ganz analogen Fällen Eppinger's in der Anamnese von Fleckfieber nichts erwähnt.

Die Fälle Eppinger's und mein Fall gehören fraglos zusammen. Eppinger äußert sich in seiner Arbeit sehr vorsichtig über den Charakter der von ihm zuerst beschriebenen Veränderungen der Lungenarteriolen, speziell über ihr Verhältnis zur Arteriosklerose. Ich glaube, daß es berechtigt ist, mit voller Bestimmtheit, sowohl in den Fällen Eppinger's, als auch in den meinigen, eine entzündliche Erkrankung der Lungenarteriolen, welche von der Arteriosklerose ganz verschieden ist, anzunehmen.

Was das Verhältnis dieser Fälle zu den Fällen von sog. isolierter Pulmonalarteriosklerose betrifft, auf deren Diagnose unlängst Mobitz näher eingegangen ist, so erscheint mir der Hinweis dieses Autors auf einige Besonderheiten dieser Fälle sehr bemerkenswert. Wie Mobitz hervorhebt, handelt es sich in diesen Fällen um verhältnismäßig junge Leute, nicht vorwiegend um Männer, sondern vorwiegend um Frauen, der Krankheitsverlauf ist ein viel kürzerer, als es der gewöhnlichen Arteriosklerose entspricht, und die Veränderungen der Blutgefäße sind meist auf die Lungenarterien beschränkt.

Man muß daher annehmen, daß es sich mindestens um eine besondere Form der Arteriosklerose handelt. Die erwähnten Besonderheiten dieser Fälle, die ausgesprochene Neigung zur Thrombenbildung in vielen dieser Fälle, läßt aber auch die Vermutung zu, daß es sich vielleicht um eine Kombination der Thrombarteriolitis mit Pulmonalarteriosklerose handelt. Denn, wenn der entzündliche Prozeß in den Arteriolen chronischer verläuft als in unserem Fall, so kann leicht die Drucksteigerung in der Pulmonalarterie die Entwicklung von arteriosklerotischen Veränderungen in ihrer Wand hervorrufen. Denn gerade im Kapitel der Pulmonalarteriosklerose haben wir die besten Beispiele für die Bedeutung der Blutdruckerhöhung für die Genese arteriosklerotischer Veränderungen. Wenn wir also in diesen Fällen von sog. isolierter Pulmonalarteriosklerose als primäre Erkrankung eine Thrombarteriolitis pulmonalis annehmen und die Pulmonalarteriosklerose als ihre Folge, dann ist die klinische Eigentümlichkeit dieser Fälle leicht erklärlich.

Es ist selbstverständlich vollkommen möglich, daß es außer einer Thrombarteriolitis pulmonalis auch eine spezielle Form von primärer Pulmonalarteriosklerose gibt, die von der sekundären (bei Emphysem, Mitralstenose usw.) ätiologisch verschieden ist. Ich glaube nur, daß man in Zukunft auch mit der Möglichkeit einer Kombination im angedeuteten Sinne rechnen und darauf bei der mikroskopischen Untersuchung und der Bewertung der Fälle speziell achten muß.

## Literatur.

Eppinger u. Wagner, Wiener Arch. f. inn. Med. Bd. I, 1920. — Mobitz, Deutsches Arch. f. klin. Med Bd. 142, H. 1/2, 1923. — Posselt, Volkmann's Samml. klin. Vortr. 504/507, 1908. — Ljungdahl, Untersuch. über die Arterioskl. d. klein. Kreisl. Wiesbaden 1915 — Romberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 48, 1891. — Hart, Berliner klin. Wochenschr. 1916. — Arrilaga, Arch. d. mal. du. cœur 1913, p. 518.

Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Petersburger medizinischen Instituts. (Direktor: Prof. G. Lang.)

# Zur Frage der Blutdrucksteigerung bei Herzinsufficienz.

Von

Dr. **Loschkarewa.**

Obgleich die Frage der Blutdruckveränderung bei Herzinsufficienz, speziell bei Herzkranken, ein außerordentliches sowohl theoretisches als auch praktisches Interesse hat, ist sie merkwürdigerweise bis jetzt nur wenig einer systematischen Bearbeitung unterzogen worden, und die wenigen, diese Frage betreffenden Arbeiten, hauptsächlich aus der Klinik von M. Janowski in Petersburg stammend, haben zu ihrer Klärung nicht viel beigetragen. Wir wissen daher bis jetzt nicht, wie oft bei Herzinsufficienz eine Blutdrucksenkung, welche früher als Regel angenommen wurde, und wie oft eine Blutdrucksteigerung eintritt, unter welchen Bedingungen erstere oder letztere die Regel bildet und wie diese Blutdrucksteigerung oder -Senkung zu erklären ist.

Wenn man den gegenwärtigen Standpunkt der Klinik in dieser Frage zusammenfassen soll, so kann man nur sagen, daß die hauptsächlich von Sahli beschriebene „Hochdruckstauung“ eher als Ausnahme angesehen wird, daß man größtenteils noch immer eine Senkung resp. ein Gleichbleiben des Blutdrucks bei Herzinsufficienz als Regel betrachtet. Die Arbeit von G. Lang und S. Manswetowa aus dem Jahre 1908, wo die Erhöhung des Blutdruckes bei der Herzinsufficienz der Herzkranken, speziell bei Mitralfehlern und Emphysem, als eine gesetzmäßige Erscheinung hingestellt wird, ist ohne Beachtung geblieben.

Ich habe es daher auf eine Anregung von Prof. G. Lang hin unternommen, die betreffenden Krankengeschichten unserer Klinik in der angedeuteten Richtung zu bearbeiten, um neues Material zur Lösrng dieser Frage beizubringen. Die zugrunde liegenden

Blutdruckmessungen und Krankengeschichten sind folglich von den Mitarbeitern der Klinik, welchen die betreffenden Kranken anvertraut waren, ausgeführt resp. zusammengestellt worden.

Die Krankengeschichten beziehen sich auf die letzten 2 Jahre, wo in unserer Klinik systematische Blutdruckmessungen bei allen Herzkranken regelmäßig (— während sie mehr oder weniger deutliche Veränderungen ihres Kreislaufszustandes boten — sogar täglich) ausgeführt wurden.

Unserem Material liegen 57 Krankengeschichten zugrunde. In diesen 57 Fällen wurden 60 Übergänge von Dekompensation zu Kompensation resp. von Herzinsufficienz zu Herzsufficienz oder umgekehrt beobachtet. Der Blutdruck wurde in unserer Klinik mit dem Apparat von Riva-Rocci mit der breiten von Recklinghausen'schen Manschette gemessen, wobei der maximale Blutdruck auskultatorisch und palpatorisch, der minimale auskultatorisch bestimmt wurde. Als minimaler Druck wurde derjenige angesehen, welcher dem ersten Schwächerwerden der sog. Endtöne bei fallendem Druck in der Manschette entspricht. Das Fallen des Blutdrucks bei Verbesserung der Blutzirkulation resp. Herzarbeit,[1]) resp. das Steigen bei Verschlechterung derselben, wird mit dem +-Zeichen (als Plusphänomen) das Gegenteil — eine Blutdrucksteigerung bei Besserung der Herzarbeit resp. eine Senkung bei Verschlechterung wird mit dem —-Zeichen (Minusphänomen), das Gleichbleiben des Blutdruckes bei diesen Übergängen wird mit 0 bezeichnet werden.

Von den 60 beobachteten Übergängen haben wir

für den Ma (maximalem Blutdruck)

in 37 + [in 31 + bei Besserung, in 6 + bei Verschlechterung der Herztätigkeit]

in 7 — [in 4 — „ „ , in 3 — bei Verschlechterung der Herztätigkeit]

in 16 0 [in 12 0 „ „ , in 2 0 bei Verschlechterung der Herztätigkeit]

für den Mi (minimalen Blutdruck)

in 30 +

in 4 —

in 25 0

1) Ich erlaube mir hier vorläufig keinen scharfen Unterschied zwischen Herzinsufficienz und Insufficienz des Blutkreislaufs zu machen, da auch bei „Herzkranken" jedenfalls nicht jede Verschlechterung (Verlangsamung) des Blutkreislaufs von einer primären Verschlechterung der Herztätigkeit abhängt, vielmehr ihren Grund in einer Veränderung des Gefäßapparats oder der Gewebe haben kann, und dies im konkreten Fall zu entscheiden oft schwer oder sogar unmöglich ist. Bei der Analyse der Genese der uns beschäftigenden Erscheinung wird natürlich dieser Unterschied der Ursache der Kreislaufinsufficienz besonders berücksichtigt werden müssen.

Vor allem interessierte uns die Frage, ob zwischen der uns beschäftigenden Erscheinung einerseits und der ursprünglichen Höhe des Blutdrucks andererseits ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Wenn man die Fälle nach der Höhe des maximalen Blutdrucks (Ma) ordnet, so erhält man:

| [1]) Ma | Gesamtzahl der Fälle | Blutdruckphänomen + | — | 0 | + in % | Mittlere Größe der Senkung des Ma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3—140 mm Hg | 30 | 15 | 4 | 11 | 50 | 26 |
| 140—170 „ „ | 16 | 11 | 3 | 2 | 69 | 31 |
| 170—200 „ „ | 8 | 6 | — | 2 | 75 | 47 |
| 200—300 „ „ | 6 | 5 | — | 1 | 83 | 44 |

Aus dieser Tabelle folgt deutlich, daß das Plusphänomen um so regelmäßiger auftritt, je höher der ursprüngliche Blutdruck ist. Dabei ist die Blutdrucksenkung resp. Steigerung um so größer, je höher der Blutdruck ursprünglich stand. Wenn man die Fälle nach dem minimalen Druck ordnet, so bleibt die erste Schlußfolgerung zu Recht bestehen; was dagegen die Größe der Mi-Blutdrucksschwankung betrifft, so läßt sie das Anwachsen mit steigendem Anfangsdruck vermissen.

| Mi | Gesamtzahl der Fälle | Blutdruckphänomen + | — | 0 | + in % | Mittlere Größe der Senkung des Mi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50— 80 mm Hg | 29 | 10 | 2 | 17 | 34,4 | 22 |
| 80—100 „ „ | 24 | 15 | 1 | 8 | 62,5 | 22 |
| 100—150 „ „ | 6 | 4 | 1 | 1 | 66,6 | 20 |
| Über 150 „ „ | 1 | 1 | — | — | — | — |

Jedenfalls folgt aus allen bisher angeführten Zahlen, daß bei Herzinsufficienz der Ma im Vergleich zum Mi öfter Schwankungen aufweist und dieselben durchschnittlich größer sind.

Was die Pulsdruckveränderungen betrifft, so ergibt sich aus unserem Material folgende Zusammenstellung:

| | Vergrößerung des Pulsdrucks | Verminderung d. Pulsdrucks | Gleichbleiben d. Pulsdrucks |
|---|---|---|---|
| Bei Besserung des Blutkreislaufs in 35 Fällen | 9mal | 18mal | 8mal |
| Bei Verschlechterg. des „ „ 9 „ | 6mal | 3mal | — |

1) Ich bin mir wohl bewußt, daß bei solch kleinen Zahlen eine Berechnung in Prozenten nicht zulässig ist; ich erlaube mir dennoch die Zahlen in Prozenten umgerechnet anzugeben nur um einen Vergleich derselben zu erleichtern.

Somit erweist es sich, daß unter 44 Fällen der Puls bei schlechterem Zustande des Herzens resp. des Blutkreislaufes 24 (18 + 6) Mal größer war, als bei besserem Kreislaufszustande; in 12 Fällen war er kleiner, in 8 Fällen gleich. Hier näher auf die Frage der Bedeutung der Pulsdruckänderung für die Beurteilung der Herzarbeit einzugehen, erübrigt sich, da sie in der obenerwähnten Arbeit von G. Lang und S. Manswetowa ausführlich erörtert ist.

Diese Erscheinung, — das öftere Kleinerwerden des Pulsdrucks bei Verbesserung des Blutkreislaufes und umgekehrt, — ist um so merkwürdiger, als in unseren Fällen, wo das Plusphänomen zu beobachten war, eine Verbesserung des Blutkreislaufs immer mit einer Abnahme der Pulsfrequenz und eine Verschlechterung immer mit Zunahme derselben verbunden war; eine Abnahme der Pulsfrequenz aber ceteris paribus den Pulsdruck erhöht und umgekehrt.

Hinzufügen kann man, daß ich keinerlei bestimmte Beziehungen zwischen der ursprünglichen Pulsfrequenz einerseits und dem Grade der Pulsfrequenzzunahme resp. Abnahme bei Verschlechterung resp. Verbesserung des Blutkreislaufes andererseits feststellen konnte, ebensowenig ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Grade der Veränderung der Pulsfrequenz und der Größe der Blutdruckschwankung.

Eine Ausnahme bilden nur einige der wenigen Fälle, wo das Minusphänomen zu beobachten war, d. h. wo eine Verschlechterung der Blutzirkulation mit Senkung des Blutdrucks und eine Verbesserung mit Steigerung derselben verbunden war. Und zwar war in 5 Fällen (von 7 im ganzen) bei Besserung der Blutzirkulation die Blutdrucksteigerung mit Verminderung der Pulsfrequenz, in 2 Fällen mit Pulsfrequenzzunahme verbunden.

Weiterhin versuchten wir einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Äußerungen der Kreislaufsinsufficienz einerseits und dem Blutdruckphänomen andererseits festzustellen. Folgende Tabelle zeigt das Verhältnis zwischen demselben und der Wassersucht (Anasarca, Ascites, Hydrothorax).

Aus Tabelle auf S. 306 folgt ohne weiteres, daß keinerlei bestimmte Beziehungen zwischen dem uns interessierenden Phänomen und der Wassersucht bestehen, da das Plusphänomen schon eher öfter und ausgesprochener in den Fällen vorkommt, wo keine Wassersucht vorhanden, oder wo sie schwach ausgesprochen war.

| | Gesamtzahl | Blutdruckphänomen [1]) | | | | Mittlere Blutdruckveränderung in mm Hg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | — | 0 | +in% | Ma | Mi |
| Fälle ohne Wassersucht | 29 | 18 | 2 | 9 | 62 | 36 | 20 |
| Fälle mit stark. Wassersucht | 21 | 12 | 3 | 6 | 55 | 26,5 | 25 |
| Fälle mit schwach. „ | 10 | 7 | 2 | 1 | 70 | 18,5 | 27 |
| zusammen | 31 | 19 | 5 | 7 | | | |

Das Verhältnis zwischen dem Blutdruckphänomen einerseits und dem Vorhandensein und dem Grade der Stauungserscheinungen in den Lungen andererseits zeigt folgende Zusammenstellung.

| | Gesamtzahl | Blutdruckphänomen | | | Grad der durchschnittl. Ma-Senkung | Grad der durchschnittl. Mi-Senkung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | — | 0 | | |
| Fälle ohne Stauungserscheinungen in den Lungen | 22 | 12 (54%) | 3 | 7 | 36 mm | 17,5 mm |
| Fälle mit starken Stauungserscheinungen in d. Lungen | 21 | 14 (66%) | 3 | 4 | 22 mm | |
| Fälle mit schwach. Stauungserscheinungen in d. Lungen | 17 | 11 (64%) | 1 | 5 | 21,5 mm | |
| zusammen | 38 | 25 | 4 | 3 | | |

Das Plusphänomen ist somit in den Fällen mit Stauungserscheinungen in den Lungen etwas öfter, als in den Fällen ohne solche. Doch ist der Grad der Blutdruckschwankung bei Stauungserscheinungen in den Lungen geringer.

Im Zusammenhang mit den Stauungserscheinungen in den Lungen im Sinne einer Beziehung zum Plusphänomen interessiert besonders die Frage, ob eine Abhängigkeit desselben von der Dyspnoe festgestellt werden kann. Bei Zusammenstellung der folgenden, diesbezüglichen Tabelle wurde nur die Dyspnoe als subjektives Symptom berücksichtigt.

Die Tabelle auf S. 307 läßt keinen Zusammenhang zwischen dem Grade der Dyspnoe und dem Plusphänomen erkennen. Es stimmt dies vollkommen mit den Resultaten Frehse's überein, der unlängst

1) Sowohl in dieser wie auch in den folgenden Angaben und Tabellen ist das Blutphänomen für den Ma-Blutdruck gemeint.

eine spezielle Studie den Beziehungen zwischen der sog. Hochdrucksstauung und der Dyspnoe gewidmet hat.

| | Zahl der Fälle | Blutdruckphänomen | | | Mittlere Größe der Ma-Schwankung | Mittlere Größe der Mi-Schwankung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | — | 0 | | |
| Ohne Dyspnoe | 2 | 1 | 1 | — | 22 mm | 20 mm |
| Mit starker Dyspnoe | 32 | 20 | 4 | 8 | 28,5 | 23,5 |
| Mit schwacher Dyspnoe | 26 | 16 | 2 | 8 | 34 | 18,5 |
| zusammen | 58 | 36 | 6 | 16 | 31,7 | 21 |

Bei dem Zusammenhang, welcher zwischen Niereninsufficienz einerseits und Blutdrucksteigerung andererseits zweifellos vorhanden ist, lag der Gedanke nahe, daß auch der Blutsteigerung bei Herzinsufficienz eine, vielleicht durch die Stauung verursachte, Niereninsufficienz zugrunde liegen könnte. Ich habe mich daher bemüht, besonders eingehend die Beziehung zwischen Nierensymptomen, speziell Stauungserscheinungen von seiten der Nieren, und den Blutdruckschwankungen bei Herzinsufficienz zu prüfen. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

| Zustand der Nieren | Ma | | | Mi | | | Blutdruckphänomen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | unter 125 | 125 bis 150 | über 150 | unter 75 | 75 bis 100 | über 100 | + | — | 0 |
| Keinerlei Nierensymptome, 24 Fälle | 14 (58 %) | 6 | 4 | 15 (65 %) | 8 | 1 | 11 (65 %) | 4 | 9 |
| Stauungsnieren, 18 Fälle | 6 (33 %) | 7 | 5 | 5 (26 %) | 11 | 1 | 12 (66 %) | 2 | 4 |
| Glomerulonephritis, 4 Fälle | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | — |
| Arteriolosclerosis, 14 Fälle | 1 (7 %) | 10 | 3 | 2 (14 %) | 9 | 3 | 11 (78 %) | — | 3 |

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß bei Anwesenheit von Nierensymptomen, besonders bei solchen, welche arteriolosklerotische Nierenveränderungen annehmen lassen, der Blutdruck viel öfter erhöht war und dementsprechend auch das Plusphänomen öfter zu beobachten war. Jedenfalls war zwischen der Blutdruckschwankung beim Eintreten oder beim Verschwinden von Kreislaufsinsufficienzerscheinungen einerseits und den Veränderungen der Nierensymptome andererseits kein Parallelismus zu beobachten.

Unter 12 Fällen von Stauungsniere, wo eine deutliche Veränderung der Symptome im Laufe der Beobachtung verzeichnet ist, konnte nur in 6 ein ausgesprochener Parallelismus zwischen dem Grade der Nierensymptome und der Blutdruckschwankung konstatiert werden. In 26 Fällen konnte aus den Krankengeschichten das Verhältnis zwischen der Diurese und den Blutdruckschwankungen während der Veränderungen des Kreislaufszustandes festgestellt werden und nur in 10 konnte ein Parallelismus konstatiert werden.

Es macht somit den Eindruck, daß wir kein Recht haben, die Steigerung des Blutdrucks bei Herzinsufficienz mit Niereninsufficienzerscheinungen in einen kausalen Zusammenhang zu bringen.

Wir müssen somit zu dem Schluß kommen, daß unser Material uns kein Recht gibt, die Blutdrucksteigerung bei Herzinsufficienz mit einer der genannten Erscheinungen von Kreislaufsinsufficienz in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Am meisten könnte man noch an Beziehungen zwischen den Stauungserscheinungen in den Lungen einerseits und der Hochdrucksstauung andererseits denken, doch sind die betreffenden Zahlen nicht überzeugend genug, um eine Abhängigkeit anzunehmen.

Vorläufig müssen wir daher eher daran denken, daß die Ursache der Blutsteigerung bei Herzinsufficienz durch funktionelle Veränderungen im Gefäßsystem selbst, bedingt durch die Herzinsufficienz und nervös-reflektorisch resp. chemisch-physikalisch vermittelt, verursacht wird. Daß bei hohem Blutdruck diese Blutdrucksteigerung öfter vorkommt und stärker ausgesprochen ist, stimmt vollkommen damit überein, daß bei Hypertonie (im weiteren Sinne) der Blutdruck auf alle ihn verändernden Faktoren mit größeren Schwankungen reagiert als bei normalen Blutdruckverhältnissen.

Daß die Kreislaufsinsufficienz selbst die nächste Ursache der ihr so oft eigentümlichen Blutdrucksteigerung ist, dafür spricht vielleicht auch die Tatsache, daß keine der oben erwähnten sekundären Erscheinungen der Kreislaufinsufficienz einen derartigen Parallelismus mit dieser Blutdrucksteigerung erkennen läßt, wie der Grad der Kreislaufsinsufficienz selbst.

Wenn wir unsere Fälle der Stärke dieser Kreislaufsinsufficienzerscheinungen nach in 2 Gruppen einteilen — ohne Rücksicht auf den Blutdruck — und die Frequenz und den Grad der sog. „Hochdruckstauung“ in diesen Gruppen gegenüberstellen, so ergibt sich (siehe folgende Tabelle), daß ein ausgesprochener Parallelismus zwischen dem Grade der Insufficienz und dem Plusphänomen besteht.

| Kreislaufinsufficienz | Zahl der Fälle | Plus-phänomen | in % | Mittlere Steigerung resp. Senkung des | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Ma | Mi |
| geringen Grades | 19 | 9 | 47 | 28 | 19,5 |
| hohen Grades | 39 | 28 | 72 | 34 | 23,2 |

Wenn unsere Schlußfolgerung, daß die der Herzinsufficienz selbst eigentümlichen Zustandsänderungen des Kreislaufsapparats die Ursache des Plusphänomens sind, richtig ist, so kann zur Erklärung dieses Phänomens vielleicht die Ermittlung beitragen, ob zwischen den die Herzinsufficienz hervorrufenden Veränderungen des Kreislaufsapparats einerseits und der Frequenz und dem Grade des Plusphänomens andererseits bestimmte Beziehungen bestehen.

Schon in einer obenerwähnten Arbeit haben G. Lang und S. Manswetowa versucht festzustellen, bei welchen Veränderungen des Herzens, der Gefäße und anderer zum Kreislaufapparat gehörender Organe vorwiegend das Eintreten von Herzinsufficienz von einer Blutdrucksteigerung gefolgt ist.

In der folgenden Tabelle haben wir eine vorläufige Zusammenstellung unseres Materials in dieser Hinsicht versucht.

| Klinische Diagnose | Zahl der Fälle | Blutdruck-phänomen | | | | Durchschnittliche Blutdruckveränderung beim Plus-phänomen | | Puls-druck-verminderung, Zahl der Fälle | Durchschnittl. Größe der Puls-druck-verminderung in mm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | +in % | − | 0 | Ma | Mi | | |
| Mitralklappenfehler | 16 | 11 | 68 | 1 | 4 | 31 | 22 | 8 | 12 |
| Aortenklappenfehler | 10 | 6 | 60 | 1 | 3 | 40 | 19 | 6 | 20 |
| Komb. Klappenfehler | 9 | 5 | 55,5 | 2 | 2 | 29 | 16 | 4 | 20 |
| Arteriosklerotische Herzleiden | 21 | 14 | 66,6 | 1 | 6 | 35 | 22,5 | 7 | 27 |
| Infekt. Myokarditis | 4 | 1 | | 2 | 1 | 25 | 15 | 1 | 10 |
| zusammen | 60 | 37 | | 7 | 16 | | | | |

Die Differenz der betreffenden Zahlen in dieser Tabelle ist zu gering, um bei der kleinen Zahl unserer Fälle einen bestimmten Zusammenhang zwischen den der Kreislaufsinsufficienz zugrunde liegenden pathologischen Zuständen einerseits und dem Plusphänomen andererseits, anzunehmen. Wir können somit die Angaben von G. Lang und S. Manswetowa nicht bestätigen, daß bei Mitralklappenfehlern und Emphysem die Herzinsufficienz fast

stets, bei Aortenklappenfehlern und Arteriosklerose — viel seltener von einer Blutdrucksteigerung gefolgt ist.

Bemerkenswert in unserer Tabelle ist die große Frequenz des Minusphänomens bei auf infektiöser Myokarditis beruhender Herzinsufficienz. Wenn man auf Grund von 4 Fällen überhaupt irgendwelche Voraussetzungen machen darf, so ist man geneigt anzunehmen, daß in diesen 4 Fällen (von welchen 3 zur Endokarditis lenta zugerechnet werden müssen) für die Blutdrucksenkung während der Kreislaufsinsufficienz die für Infektionszustände charakteristische Parese der Vasomotoren verantwortlich gemacht werden muß.

Ich glaube dennoch, daß dieser Weg — eine genauere Analyse der der Kreislaufsinsufficienz zugrunde liegenden Faktoren und der sie begleitenden Veränderungen des Herzgefäßsystems — uns die Erklärung der so interessanten Veränderungen des Blutdrucks bei der Kreislaufsinsufficienz geben wird.

Vorläufig scheint es mir möglich, folgendes feststellen zu dürfen:

1. Beim Schwinden der Kreislaufsinsufficienzerscheinungen bei Herzkranken wird ein Sinken des Blutdrucks (resp. ein Steigen desselben bei Eintritt der Kreislaufsinsufficienzerscheinungen) mehr als in der Hälfte aller Fälle (37 von 60) beobachtet, ein Steigen verhältnismäßig selten (7 von 60).

2. Je höher der ursprüngliche Blutdruck, um so öfter und um so ausgesprochener ist dieses paradoxe Phänomen.

3. Der maximale Blutdruck ist dabei öfter und stärker verändert als der minimale.

4. Der Pulsdruck wird bei Herzkranken beim Schwinden von Kreislaufsinsufficienzerscheinungen öfter kleiner als größer (trotz der regulären Verminderung der Pulsfrequenz).

5. Zwischen dem Verhalten des Blutdrucks bei Herzkranken während der Kreislaufsinsufficienz einerseits und der Wassersucht, der Dyspnoe, der Stauungserscheinungen in den Lungen und den Veränderungen von seiten der Nieren andererseits, besteht kein bestimmtes Verhältnis.

6. Je höher der Grad der Kreislaufsinsufficienz bei Herzkranken ist, um so öfter und um so stärker ist der Blutdruck dabei erhöht.

7. Zwischen der Art der der Kreislaufsinsufficienz zugrunde liegenden Veränderungen des Herzens oder der Gefäße einerseits und dem Verhalten des Blutdrucks während der Kreislaufsinsuffi-

cienz andererseits könnte an unserem Material kein deutlicher Zusammenhang festgestellt werden.

## Literatur.

G. Lang u. S. Manswetowa, Deutsches Arch. f. klin. Med. 110, 1908. — Kollossow, Zur Frage der Blutdruckveränderungen bei Herzkranken unter Einwirkung von Adonis vernalis. Dissert. Petersburg 1903. — Zipljaew, Über den Einfluß der Digitalis auf den Blutdruck bei Herzkranken mit Dekompensation. Dissert. Petersburg 1903. — Sokolowski, Klinische Beobachtungen über die Blutdruckschwankungen unter der Einwirkung von herztonisierenden Mitteln. Dissert. Petersburg 1911. — Drschewetzki, Klinische Beobachtungen über den Einfluß der Strophantustinktur auf den Blutdruck. Dissert. Petersburg 1911. — Aleksejew, Klinische Beobachtungen über den Einfluß der Tinct. cacti grandifloris auf den Blutdruck. Dissert. Petersburg 1905. — Krilow, Klinische Beobachtungen über den Einfluß des Koffeins auf den Blutdruck. Dissert. Petersburg 1906. — G. Lang, Über die Hypertonie. Arch. d. Inst. f. ärztl. Fortbild. 1922, Nr. 1. — Hensen, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. — Gallavardin, La tension artérielle en clinique 1910. — Horner, Der Blutdruck des Menschen. 1913. — Frehse, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 19. — Ehrmann u. Dinkin, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 50. — Fr. Müller, Münchener med. Wochenschr. 1923, Nr. 1.

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin.
(Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. W. His.)

# Die leukämische Retikuloendotheliose.

## Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von O. Ewald,

dieses Archiv Bd. 142, H. 3/4.

Von

Professor Dr. **Viktor Schilling,** Berlin.

Ewald schreibt am Eingang seiner Arbeit: „Ein Fall von akuter Leukämie . . . gibt mir Veranlassung, die im Titel aufgeführte Bezeichnung als selbständige Form der Leukämie neben die Myelose und Lymphadenose zu stellen."

Diesem Satz stelle ich den Schlußsatz meiner von Ewald nicht erwähnten Arbeit mit Reschad „Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenocytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen" (Münchener med. Wochenschr. H. 36, 1913) gegenüber:

„Wir betrachten also unsere reine akute Leukämie durch Gr. Mononucleäre + Übergangsformen oder Splenocyten als eine selbständige Splenocytenleukämie und stellen damit eine neue Systemleukämie neben die myeloische und lymphatische Leukämie."

Es ist also außer allem Zweifel, daß der von Ewald wie neu formulierte Begriff einer unabhängigen dritten Leukämie klar von uns aufgestellt und begründet ist. Wir haben damals den weiterhin eingebürgerten Namen „Monocytenleukämie" erörtert, aber bis zur Klärung des Monocytenbegriffs, die jetzt erfolgt ist, für weniger anwendbar gehalten.

Trotz unserer klaren Begriffsfestlegung hat Ewald kurz zuvor mit Frehse und Henning (dieses Archiv Bd. 138) noch Leukämien als „Monocytenleukämien" beschrieben, die sowohl Naegeli wie ich selbst nach den Präparaten als „Myeloische", bzw. „Myeloblastenleukämien" bezeichnet hatten. Ich habe auf Grund der mir eingesandten Präparate die Bezeichnung

„Monocytenleukämie“ dafür ausdrücklich abgelehnt und auf meine dritte Leukämie als andersartig hingewiesen.

Weiter schreibt Ewald gegen Schluß seiner Arbeit: „Die von V. Schilling beschriebenen Monocytosen wären dann wohl als Retikuloendotheliosen aufzufassen.“ Von der Histologie des Falles sagt Ewald: es sei eine „klinisch als septisch zu bezeichnende Erkrankung, die sich cytologisch in einer Proliferation der Parenchymzellen des ganzen retikuloendothelialen Systems mit Ausschwemmung dieser primitiven Zellen in die Blutbahn darstellt“.

Schlägt man meine von Ewald hier gestreifte Arbeit „Über hochgradige Monocytosen usw.“ (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, 1919) nach, so findet man den Schlußsatz:

„3. Die gleichen Zellen wurden histologisch in Leber, Milz und Knochenmark in starker Vermehrung frei und als endotheliale Elemente vom Typus der Kupfferschen Sternzellen, sich ablösend von dem proliferierenden und makrophagischen Retikuloendothel wiedergefunden, ohne daß sich ein Zusammenhang mit lymphoblastischen oder myeloblastischen Keimzentren ergeben hätte.“

Auch hier unterscheidet sich die Ewald'sche Ansicht durchaus nicht von meiner mit klaren Abbildungen belegten Darstellung.

Die bei Ewald wie neu erscheinenden wissenschaftlichen Vorstellungen sind also seit langem als „Monocytenleukämie“ und als „Monocytose“ von retikuloendothelialer Genese eingeführt und im allgemeinen pflegen solche zweifellosen Prioritäten in der Wissenschaft geachtet zu werden. Zum wenigsten aber darf man bei einer einfachen Umbenennung vom Autor die übliche Zitierung der gleichartigen älteren Anschauungen erwarten.

---

## Erwiderung zu den Bemerkungen von V. Schilling.

Von

**O. Ewald.**

Ein Streit um Prioritätsrechte liegt mir vollkommen fern. Durch den Vorschlag des Namens Retikuloendotheliose wollte ich nur hervorheben, daß diese leukämischen Erkrankungen pathologisch-anatomisch eine Entwickelungsstufe weiter zurückstehe und nicht in der gleichen Reihe wie die Myelose und die Lymphadenose. Wenn ich nur eine Arbeit Schilling's angeführt habe und dabei auf seine anderen, dort zitierten Arbeiten verweise, so sind damit doch auch seine anderen Arbeiten zitiert.

---

# Besprechungen.

## 1.

Robert Schröder, Lehrbuch der Gynäkologie für Studierende und Ärzte. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1922.

Das durchaus neuartige Lehrbuch ist von Schröder allein geschrieben und zwar in wesentlich anderer Stoffanordnung wie die bisher gebräuchlichen Lehrbücher der Gynäkologie. Es trägt einen mehr wissenschaftlichen als praktischen Charakter, und die pathogenetische Betrachtungsweise und die Erörterung der morphologischen Grundlagen der verschiedenen Krankheitsbilder nehmen bei weitem den größten Raum des Lehrbuches ein.

Zunächst wird ausführlich von der normalen Physiologie des weiblichen Genitale gesprochen, bei welcher Gelegenheit auch die Beeinflussung der Geschlechtscharaktere durch krankhafte Zustände des übrigen Körpers abgehandelt wird; hier sind wichtige Erörterungen über Asthenie, Chlorose, Schilddrüsen-, Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in ihren Beziehungen zum Genitale zu finden.

Ganz besonders ausführlich und in direkt mustergültiger Weise wird der mensuelle Zyklus abgehandelt. Der Autor bewegt sich hier auf seinem ureigensten Forschungsgebiete. Die Kapitel über die Anomalien des mensuellen Zyklus (Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, „Anomalien der zyklischen Blutungen", Menorrhagien) bieten sehr viel neues, zumal Schröder hier in jeder Beziehung auf seinen eigenen Forschungen basieren kann. Die Diagnose „Metropathia haemorrhagica" möchte der Verf. nur für solche Zustände reserviert wissen, bei denen Follikelpersistenz zu pathologischen Proliferationen im Endometrium geführt hat. Beim Durchlesen der Kapitel über den mensuellen Zyklus sieht man so recht, besonders im Vergleich mit anderen Lehrbüchern, wie sich hier wieder eine offenbar tiefgreifende Umwälzung in unseren Anschauungen anbahnt, und wie das Krankheitsbild, welches man als „hämorrhagische Metropathie" bezeichnet, außerordentlich komplex ist.

Nach einem Kapitel über die Lageanomalien folgt ein großer Abschnitt über die Entzündungen, wobei auch Pruritus Kraurosis und Vaginismus abgehandelt werden. Schröder stellt die entzündlichen Erkrankungen bis zum Os internum uteri mit Ausnahme der Gonorrhoe den Entzündungen des ganzen Genitale durch Gonorrhoe, Tuberkulose und bei septischen Erkrankungen in seiner Abhandlung gegenüber. Die Erkrankungen des ganzen Genitale durch den Gonokokkus und Tuberkelbazillus werden, wie üblich, für sich gemeinsam abgehandelt. Neuartig ist die Zusammenfassung der gesamten septischen Erkrankungen, worunter Schröder eigentlich alle eiterigen Erkrankungen, die nicht durch Gonorrhoe hervorgerufen sind, versteht. Es werden hierbei auch die

allgemeinen Grundlagen der septischen Erkrankung überhaupt ausführlich besprochen, ebenso die Beziehungen der septischen Genitalerkrankungen zu allgemeinen Erkrankungen. Der Begriff „septisch" ist dabei sehr weit gefaßt. Auch alle durch die betreffenden Erreger hervorgerufenen Lokalerkrankungen werden hier aufgeführt.

Besonders übersichtlich und didaktisch klar ist das Kapitel über Mißbildungen.

Die „Zysten des Genitale" werden gesondert abgehandelt und in Gegensatz gestellt zu den „Tumoren des Genitale". In dem Kapitel „teratoide Neubildungen" wird in sehr brauchbarer Weise mancherlei gebracht, was bisher noch nicht seinen Einzug in Lehrbücher gehalten hatte.

In allen Kapiteln steht das Buch auf einer nicht in allen Lehrbüchern anzutreffenden wissenschaftlichen Höhe, und überall macht sich das ausgesprochene morphologische Interesse des Verf. in klärender Weise bemerkbar. Vielleicht hat bei der Erörterung von mancherlei Geschwulstarten der Drang zur Vollständigkeit und das ausgesprochene persönliche Interesse zu einer Aufzählung auch ungewöhnlich seltener Geschwulstbildungen geführt, die vielleicht den Studenten verwirren könnte.

Durchaus richtig ist es, wenn der Verf. jedes ausführliche Eingehen auf Operationsverfahren weggelassen hat. Es ist sicher, daß derartige Erörterungen rein technischer Natur nicht in ein Lehrbuch gehören. Ebenso ist es gut zu heißen, daß aus demselben Grunde keinerlei ausführliche Besprechungen der Strahlentherapie stattgefunden haben.

Ganz besonders wohltuend ist, zu bemerken, daß immer wieder das Genitalleiden im Zusammenhang und im Hinblick auf den Gesamtorganismus betrachtet wird, so daß sicher auch der Allgemeinarzt mit allergrößtem Vorteil sich den Inhalt des vorzüglichen Werkes zunutze machen dürfte.

(Eymer, Heidelberg.)

---

2.

Rud. Th. v. Jaschke und O. Pankow, Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. u. 3. Aufl., zugleich 10. u. 11. Aufl. des Rungeschen Lehrbuches der Geburtshilfe. Julius Springer, Berlin 1923.

Von dem alten Runge'schen Lehrbuch ist nicht viel geblieben, wogegen durch ein sehr verständnisvolles Zusammenarbeiten der beiden Autoren ein vorzügliches einheitliches Lehrbuch der Geburtshilfe entstanden ist.

Physiologie und Pathologie der Schwangerschaft, Physiologie des Wochenbettes, Erkrankungen der Brüste und des Neugeborenen, sowie die Operationslehre sind von v. Jaschke, Physiologie, Pathologie und Therapie der Geburt sowie Pathologie und Therapie des Wochenbettes von Pankow abgehandelt worden.

Mit großer Genugtuung ließt man immer wieder den Hinweis darauf, daß der natürliche Verlauf der Geburt, wenn eine Spontangeburt überhaupt im Bereiche der Möglichkeit liegt, anzustreben ist, selbst beim

engen Becken. So soll auch die Untersuchung mit vollem Recht auf die äußere Untersuchung beschränkt werden. Die rektale Untersuchung wird der vaginalen vorgezogen. Von berufenster Seite (v. Jaschke) wird die Physiologie und Pflege des Neugeborenen abgehandelt. Besonders nachdrücklich wird auf die natürliche Ernährung und deren Technik hingewiesen.

In dem Kapitel „Erkrankungen des mütterlichen Organismus und Gravidität" wird bei der Frage der Unterbrechung der Gravidität wegen Tuberkulose mit Recht darauf hingewiesen, daß eine Heilstättenbehandlung eigentlich jedesmal zunächst zu versuchen sei, welch letztere leider noch von den meisten Kassen bei Schwangerschaft nicht zugelassen ist. Bei einseitiger Nierentuberkulose in der Schwangerschaft soll man nicht unterbrechen, sondern die Niere exstirpieren. Bei Herzklappenfehlern soll nur unterbrochen werden, wenn eine Kompensation durch kein Mittel erreichbar ist. Gefährlicher als Klappenfehler sind die chronischen Herzmuskelerkrankungen.

Mit vollem Recht unterscheidet Pankow streng zwischen klinischen und außerklinischer Geburtshilfe. Natürlich soll dem nur häusliche Geburtshilfe treibenden praktischen Arzt die Leistungsfähigkeit der klinischen Geburtshilfe bekannt sein. Künstliche Frühgeburt und prophylaktische Wendung werden, wie das ja jetzt wohl allgemein zu geschehen pflegt, abgelehnt. Pankow ist durchaus zuzustimmen, wenn er bei der Therapie der puerperalen Fieber besonders den medikamentösen Mitteln sehr skeptisch, zum mindesten kritisch, gegenüber steht.

Mit einer in Lehrbüchern sonst nicht üblichen Ausführlichkeit wird das Kapitel „Abortus arteficialis" abgehandelt. Mit erfreulicher Entschiedenheit werden die eugenetische und die soziale Indikation zum künstlichen Abortus abgelehnt.

Die fast überreiche Ausstattung mit ziemlich durchweg sehr brauchbaren Bildern trägt noch weiter dazu bei, das Lehrbuch, das ganz auf physiologischer Betrachtungsweise basiert, mit in die erste Reihe der eben gebräuchlichen Lehrbücher für Geburtshilfe zu stellen.

(Eymer, Heidelberg.)

---

3.

Prof. Dr. Renjiro Kaneko in Fukuoka, Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis Ictero-Hämorrhagica Inada (Weil'sche Krankheit). 181 S. mit 6 Tafeln, Rikola-Verlag, Wien, Leipzig, München.

Ein schönes Zeugnis der Gemeinschaft und gegenseitigen Ergänzung zwischen japanischer und deutscher Wissenschaft. Die von Weil 1886 beschriebene Krankheit (akute Gelbsucht, infektiöser Ikterus) ist gekennzeichnet durch Milztumor, Ikterus und Nephritis und ist auch in Japan als Ikteruskrankheit (Odaneki) bekannt. 1915 im Februar fanden Inada und Ido die Spirochäte ictero-hämorrhagiae und nannten die Krankheit Spirochätosis ictero-hämorrhagica. Im Oktober 1915 beschrieben Uhlenhut und Fromme die Spirochäte icterogenes. Trotz klinischen und anatomischen Unterschieden der Krankheitsbilder sind doch beide Krank-

heiten offenbar identisch. Seit der Entdeckung des Erregers ist die neue Phase der pathologischen Anatomie 1915 durch Kaneko, Inada's Schüler, und 1916 durch Beitzke begründet, nachdem schon früher neben Ikterusblutungen und Milzschwellung entzündliche und degenerative Veränderungen in Leber und Niere beschrieben worden sind, die aber kein einheitliches Bild ergaben. Der Spirochätenbefund bezieht sich auf spärliche und schwer aufzufindende Exemplare nach der Levaditi'schen Methode, während im Blut und Gewebe der Meerschweinchen sie reichlich sind. Da die Antikörper sich vom 5. Tage an entwickeln, nehmen die Spirochäten von da an ab. Sie vorher nachzuweisen gelingt selten, da die Krankheit erst in der 2. Woche tödlich wird. Bei Behandlung mit Heilserum sind die Spirochäten schon am 5. Tage spärlich. Vom 7. Tage an gelingt der Nachweis schwer. Dagegen sind sie in der zweiten Woche wieder reichlicher in der Niere, in Herz- und Skelettmuskeln (Wade), Darmwand, Wurmfortsatz, Prostata, Harnblase, Thymus, Pankreas, aber zerstreut und in Degenerationsformen vorhanden. Im 3. Stadium (Rekonvalescenz) finden sie sich nur noch in der Niere (Harnkanälchen). In späteren Stadien droht die Gefahr der Verwechslung mit Spirochäten anderer Natur durch Mischinfektion oder Saprophyten, besonders im Verdauungs- und Atmungsschlauch. Im Frühstadium findet man sie in parenchymatösen Organen im Interstitium, z. B. um die Leberzellen, Harnkanälchen, Darmepithel. Sie kommen vermutlich auf dem Blutweg in die Lymphbahnen und Gewebslücken und so in tiefere Gewebsschichten. Phagocytose ist selten. In späteren Stadien liegen sie im Muskel und fibromuskulärem Gewebe, nicht in den Drüsen, so z. B. in der glatten Muskulatur des Magens und Darms, der Harnblase und Prostata, dann auch in Schilddrüse und Harnkanälchen, ferner in Harnzylindern und Kolloidmassen, möglicherweise in Zellen und Substanzen, wo sie von der Wirkung der Antikörper verschont bleiben.

Die Phagocytose, im Frühstadium selten, später häufiger, erhöht sich bei intraperitonealer Injektion von Heilserum (Meerschweinchen und Kaninchen). Es besteht also ein Zusammenhang zwischen Phagocytose und Immunität, indem die Phagocytose die Zerstörung und Auflösung der Spirochäten, wobei Degenerationsformen auftreten, begleitet. Als Phagocyten betätigen sich Leukocyten und retikulo-endotheliale Zellen.

Septische und eiterige Komplikationen erschweren den Nachweis der Spirochäten, die häufige Lebercirrhose dagegen nicht. Heilserum und Salvarsan wirken lösend und tötend (spirochätolytisch und spirochätocid). Ob die Veränderungen (Ikterus, Blutung. Nephritis) von den Spirochäten selbst oder von Toxinen abhängen, ist fraglich, die Veränderungen der späteren Stadien wahrscheinlich von einem Endotoxin, aber in den Frühstadien sind in den anatomisch veränderten Organen wie Leber, Niere, Herz und Skelettmuskel auch reichlich Spirochäten vorhanden. Als Eintrittspforte dürfte die äußere Haut, die Schleimhaut des Respirations- und Verdauungstraktus in Betracht kommen, aber aus dem anatomischen Befund ist das nicht herauszubringen. Allenfalls gewährt im Krankheitsbeginn die frühzeitige Schwellung regionärer Lymphdrüsen einen Schluß auf die Eintrittspforte.

Die anatomischen Befunde sind folgende: Der Ikterus ist

regelmäßig und stark, fehlt nur selten. Die Blutung durch Diapedese befällt alle Körperteile, besonders Haut, Schleimhaut, Serosa. Es gibt oft starke Ekchymosen und Sugillationen. Die tubuläre Nephritis geht einher mit Alterationen der Kanälchen und verschont die Glomeruli. Es findet sich Gallenstauung in der Leber und Acholie des Darmes ohne mechanisches Hindernis, Füllung der Gallenkapillaren, Ablagerung von Pigment, Lockerung und Zerfall der Leberzellen. Die Ursache der Gallenretention ist in den intralobulären Gallenkapillaren zu suchen. Die Skelettmuskeln sind in hyaliner Degeneration und Zerfall begriffen, dabei begegnet man Zellinfiltraten, Blutungen, Wucherung der Sarkolemmkerne. Im Nervensystem findet man Degeneration und Zerfall von Ganglienzellen, Wucherung von Gliazellen, Quellung und Zerfall von Nervenfasern. Erythrophagocytose und Erythrocytenzerfall begegnet man im Sinus der Lymphdrüsen, in der Milzpulpa, in Leberkapillaren. Dilatation und Myodegeneration des Herzens, besonders der rechten Kammer sind nicht selten. Eine regionäre Lymphdrüsenschwellung beruht auf entzündlicher Hyperplasie mit Vermehrung der lymphatischen Elemente, Exsudat und Hyperämie mit positivem Spirochätenbefund, während eine multiple, allgemeine Drüsenschwellung mit Blutungen und Katarrh der Sinus einhergeht. Ferner besteht Katarrh des Verdauungs- und Atmungstraktus und der Gallenblase mit Blutungen und follikulärer Schwellung, gelegentlich kommt Meningitis vor, selten eine Hyperplasie der Knochenmarkzellen. Von allen diesen pathologisch-anatomischen Veränderungen ist keine für die Weil'sche Krankheit spezifisch.

Sekundäre Misch- und Nachinfektionen, meist mit Eiterkokken, sind in etwa 16,7 % gefunden. Das Material des Verf. beruht auf 42 Fällen. Sie bieten das Bild der allgemeinen Septikopyämie oder lokaler Infektion mit Eiterherden mit Kokken. Als zufällige Komplikationen werden bemerkt: Tuberkulose, Schrumpfniere, Gallensteine, Fibrom, Polypen, Ankylostoma, Askaris, Erweichungsherde des Gehirns, atrophische Lebercirrhose.

Nach alledem ist die Weil'sche Krankheit eine selbständige, durch Spirochäteninfektion hervorgerufene, septische Allgemeinerkrankung, die durch gut charakterisierte, wenn auch nicht spezifische, pathologisch-anatomische Veränderungen gekennzeichnet ist. Als Todesursachen kommen Herzschwäche, Cholämie, Urämie, Darmblutungen in Betracht.

Beruht der Ikterus auf Hämolyse oder Polycholie oder Paracholie oder Stauung? Der Verf. hält ihn nicht für einen gewöhnlichen mechanischen Ikterus, sondern für einen Stauungsikterus im weiteren Sinne, d. h. für ein Zeichen intra-acinöser Gallenstauung infolge erschwerten Gallenabflusses in den Gallenkapillaren. Das Hindernis sitze intraacinös und werde bedingt durch die Schwellung der Zellen in nekrotischen Leberparenchymherden. Der Gallenabfluß wäre also gestört durch quantitativ und qualitativ veränderte Gallenproduktion infolge einer Anomalie der Leberfunktion. Für einen hämolytischen Ikterus liegen keine Beweise vor. Die Störung der Leberfunktion wäre die Folge der Toxinwirkung der Spirochäten, die zu den Blutspirochäten gehören.

(P. Ernst, Heidelberg.)

---

G. Pätz'sche Buchdruckerei Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

10.5 Nat-Hist.
E
143
5-6

# DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

# KLINISCHE MEDIZIN

ILLINOIS LIBRARY
APR 4 1924

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN BERLIN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. CURSCHMANN IN ROSTOCK, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. HIRSCH IN BONN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. LICHTHEIM IN BERN, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, PROF. E. MEYER IN GÖTTINGEN, PROF. MORAWITZ IN WÜRZBURG, PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. L. R. MÜLLER IN ERLANGEN, PROF. O. MÜLLER IN TÜBINGEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. v. NOORDEN IN FRANKFURT, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. ROMBERG IN MÜNCHEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SCHWENKENBECHER IN MARBURG, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. STRAUB IN GREIFSWALD, PROF. STRÜMPELL IN LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, PROF. VOIT IN GIESSEN, PROF. VOLHARD IN HALLE

REDIGIERT

VON

DR. **L. KREHL**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN HEIDELBERG

DR. **F. MORITZ**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN CÖLN

DR. **F. MÜLLER**
PROF. DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

UND

DR. **E. ROMBERG**
PROF. DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

---

## 143. Band 5. u. 6. Heft

Mit 4 Abbildungen

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1924

*Ausgegeben im Januar 1924*

VERLAG von F. C. W. VOGEL in LEIPZIG

**Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten** für Studierende und Ärzte von Prof. Dr. **Adolf Strümpell,** Leipzig. Unter Mitwirkung von Dr. med. et phil. Carly Seyfarth, Leipzig. 23. und 24., vollständig neubearbeitete Auflage 1922. 2 Bände mit 294 Abbildungen im Text und 14 zum Teil farbigen Tafeln.

**24, gebd. 36**

---

**Kurzer Leitfaden f. die klinische Krankenuntersuchung.** Für die Praktikanten der Medizinischen Klinik zusammengestellt von Prof. Dr. **Adolf Strümpell,** Leipzig. 9., verbesserte u. vermehrte Auflage. 1920. vergriffen.

---

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Soeben erschienen:

# HANDBUCH DER KINDERHEILKUNDE

Ein Buch für den praktischen Arzt

Herausgegeben von

**Professor Dr. M. von Pfaundler**
München, und
**Professor Dr. A. Schlossmann**
Düsseldorf

3. vermehrte und vollständig umgearbeitete Auflage. 1923

**1. Band.** Mit 18 meist farbigen Tafeln und 198 Textfiguren
Brosch. Goldmark 45.—, geb. Goldmark 50.—

**2. Band.** Mit 29 meist farbigen Tafeln und 260 Textfiguren
Brosch. Goldmark 75.—, geb. Goldmark 82.—

L e i p z i g

Verlagsbuchhandlung

J. J. V o g e l

An die verehrlichen Abonnenten

des „Deutschen Archivs für klinische Medizin".

Die Stabilisierung der deutschen Mark schaffte wieder geordnete Verhältnisse, namentlich wurde dadurch das sprunghafte Hinaufschnellen der Preise und damit die Unsicherheit in der Preisfestsetzung beseitigt.

Die Möglichkeit, wieder zu festen Preisen zurückzukehren, benutze ich sehr gern und setze den Preis für den vollständigen Band 144 (Heft 1/6) auf

G. M. 18.--

fest, es ist also jede Preisänderung ausgeschlossen und die lästige Einzelberechnung der Hefte mit wechselnden Preisen fällt nunmehr fort. Friedenspreise können leider noch nicht in Ansatz gebracht werden, die Kosten für Druck, Papier etc. liegen zur Zeit immer noch sehr hoch über dem Vorkriegspreise.

Nach dem Ausland wird Band 144 zu nachstehenden Preisen geliefert:

| | | |
|---|---|---|
| Amerika | 4.30 | Dollar |
| Argentinien | 13.35 | Pesos |
| Dänemark | 24.70 | Kronen |
| England | 1.-.- | Pfd. Sterl. |
| Finnland | 172.-- | Marka |
| Holland | 11.40 | Gulden |
| Japan | 9.45 | Yen |
| Jtalien | 98.90 | Lire |
| Jugoslawien | 344.-- | Dinar |
| Norwegen | 30.10 | Kronen |
| Österreich | 301000.-- | Kronen |
| Rumänien | 860.-- | Lei |
| Schweden | 16.35 | Kronen |
| Schweiz | 24.70 | Franken |
| Spanien | 33.15 | Pesetas |
| Tschechoslow. | 146.20 | Kronen |

Nach den übrigen Ländern erfolgt die Lieferung zum Preise von 24.70 schw. Fr., bei Zahlung in effektiver Landeswährung wird gebeten Valorisierung zum Wechselkurse des Zahltages auf Zürich, London, Amsterdam oder New York vorzunehmen.

Hochachtungsvoll

L e i p z i g

F. C. W. V o g e l
Verlagsbuchhandlung

VERLAG von F. C. W. VOGEL in LEIPZIG

## Lehrbuch der Gynäkologie

für Studierende und Aerzte

von

Dr. med. **Robert Schröder**

ord. Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie und Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Kiel

Mit 324 Abbildungen im Text und auf 3 farbigen Tafeln

Broschiert Goldmark 11.—, gebunden Goldmark 17.—

## Ribbert's Lehrbuch der Allgem. Pathologie und der Pathologischen Anatomie

**Neunte, umgearbeitete Auflage**

von Prof. Dr. **I. G. Mönckeberg**

Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen

Mit 852 Figuren im Text

1923. Goldmark 30.—, gebunden Goldmark 34.—

## Gesundheitslehre in der Schule

Leitfaden für Lehrer und Lehrerinnen zur hygienischen Unterweisung in der Schule

Im Auftrage des **Reichsausschusses und der Landesausschüsse für hygienische Volksbelehrung**

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. **Adam** und Rektor **Lorentz**

Stellv. Vors. des Preuß. Landesausschusses für hyg. Volksbelehrung — I. Vors. der Vereinigung für Schulgesundheitspflege

Mit 110 Abbildungen und 11 Tafeln

Geheftet Goldmark 4.—, gebunden Goldmark 6.—

## Atlas der Syphilis

von Prof. Dr. **Leo von Zumbusch**

Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik in München

31 Tafeln mit 63 direkt nach der Natur aufgenommenen farbigen und 1 einfarbigen Abbildung

1922. Gebunden Goldmark 20.—

## Atlas der Hautkrankheiten

von Prof. Dr. **G. Riehl**, Direktor d. Dermatologie u. Syphilidologie in Wien — und Prof. Dr. **L. von Zumbusch**, Direktor d. Dermatolog. Universitätsklinik in München

**1. Band.** Infektiöse Hautkrankheiten. 28 Tafeln mit 68 direkt nach der Natur aufgenommenen farb. Abbild. 4°. 1923. Karton. Goldmark 15.—

**2. Band.** Entzündliche Erkrankungen der Haut.

**3. Band.** Atrophien, Neubildungen, Hypotrophien.

Der 2. und 3. Band erscheinen Frühjahr 1924 und enthält jeder Band etwa 65 Abbildungen nach direkten Naturaufnahmen der Uvachromie.

## An unsere Mitarbeiter.

Im Interesse einer möglichst raschen Drucklegung der beim Deutschen Archiv eingehenden Manuskripte bitten wir unsere Mitarbeiter um möglichste Kürze, besonders bei Ausführungen über die Literatur, bei Krankengeschichten, Sektionsberichten, mikroskopischen Befunden, Versuchsprotokollen und Beschreibung von Methodik. Die bezüglichen Ausführungen erscheinen in Petitdruck Wir bitten die Autoren, den Vermerk des Petitdruckes an den entsprechenden Stellen schon selbst anbringen zu wollen. Arbeiten, die in anderen Zeitschriften erschienen sind oder noch erscheinen sollen, oder deren wesentlicher Inhalt bereits veröffentlicht wurde, können in unserem Archiv keine Aufnahme finden. Etwaige Rücksendung der Arbeiten erfolgt nicht unter „eingeschrieben".

**Die Redaktion.**

## INHALT.


| | Seite |
|---|---|
| **Aufrecht,** Zwei Fälle von Leuchtgas-Vergiftung | 273 |
| **Hackenthal,** Eine modifizierte Schüffner'sche Blutfärbung | 276 |
| **Thannhauser u. Curtius,** Über den Eiweißumsatz im Stickstoffminimum eines Akromegalen und über seine Beeinflussung durch Röntgentiefenbestrahlung des Kopfes | 287 |
| **Brogsitter u. Krauß,** Vergleichende chemische Analysen normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten. (Mit 1 Abbildung) | 297 |
| **Grafe,** Beiträge zur Kenntnis der Ökonomie der Muskeltätigkeit | 309 |
| **Nakashima u. Maruoka,** Kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Harnstoff- (bzw. Harnstoffstickstoff-)Gehaltes in einer kleinen Menge von Blutserum. (Mit 3 Abbildungen) | 318 |
| **Waldbott,** Über den Einfluß von Säuren, Alkalien und Neutralsalzen auf den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen | 325 |
| **Parisius u. Heimberger,** Akute Myelosen nach Bienenstichen und ihre Oxydasereaktion | 335 |
| **Lublin,** Diabetes melitus und Gravidität | 342 |
| **Grafe u. Weißmann,** Über die Wirkung einer überreichlichen Fetternährung auf den tierischen Stoffwechsel | 350 |
| **Lang,** Zur Frage der Thrombarteriolitis pulmonum | 359 |
| **Loschkarewa,** Zur Frage der Blutdrucksteigerung bei Herzinsufficienz | 364 |
| **Schilling,** Die leukämische Retikuloendotheliose | 374 |
| **Ewald,** Erwiderung zu den Bemerkungen von V. Schilling | 375 |
| **Besprechungen:** | |
| 1. Schröder, Lehrbuch d. Gynäkologie für Studierende u. Ärzte (*Eymer*) | 376 |
| 2. v. Jaschke u. Pankow, Lehrbuch der Geburtshilfe (*Eymer*) | 377 |
| 3. Kaneko, Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis Ictero-Hämorrhagica Inada (Weil'sche Krankheit) (*Ernst*) | 378 |



Das **Deutsche Archiv für klinische Medizin** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen angenommen.

☞ Manuskripte für das „Deutsche Archiv für klinische Medizin" sind an die **Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel, Leipzig,** Dresdenerstr. 3 einzusenden.

Event. von der Redaktion zurückgewiesene Arbeiten werden dem Einsender als uneingeschriebene Drucksache zurückgesandt.

Bei außerdeutschen Arbeiten muß Geld für event. Rücksendung beigelegt werden.



Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von
**Hans Pusch, Berlin SW 48,** Wilhelmstraße 28



Verantwortlicher Herausgeber: Geh.-Rat Prof. Dr. **L. von Krehl,** Heidelberg.

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G.m.b.H., Naumburg a. d. S.

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 107695535